

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 2 月 5 日 (05.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/011459 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 407/06,
A61K 31/365, 31/496, A61P 9/00, 9/10, 17/06, 19/02,
27/02, 29/00, 35/00, 35/02, 35/04, 43/00104-8305 東京都中央区京橋一丁目5番8号 Tokyo
(JP). エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号
Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009752

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 31 日 (31.07.2003)

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 永井 光
雄 (NAGAI, Mitsuo) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つ
くば市 松代 5-2-35 Ibaraki (JP). 吉田 政史
(YOSHIDA, Masashi) [JP/JP]; 〒438-0078 静岡県 磐田
市中泉 1797 ひかりハイツ 326 Shizuoka (JP).
土田 外志夫 (TSUCHIDA, Toshio) [JP/JP]; 〒438-0077
静岡県 磐田市 国府台 118-1 コスモス 102
Shizuoka (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

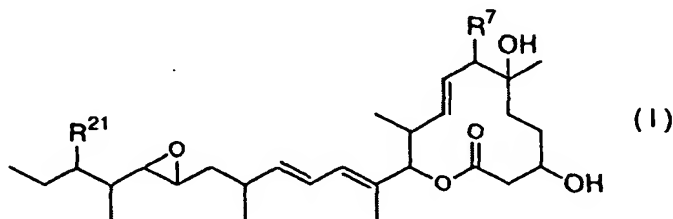
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-224111 2002 年 7 月 31 日 (31.07.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): メルシヤ
ン株式会社 (MERCIAN CORPORATION) [JP/JP]; 〒(74) 代理人: 古谷 聡, 外 (FURUYA, Satoshi et al.); 〒103-
0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 浜町花長
ビル 6 階 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: NOVEL PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE

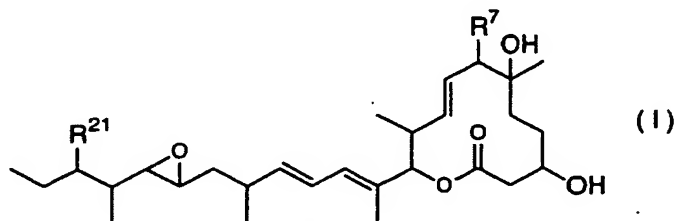
(54) 発明の名称: 新規生理活性物質



(57) Abstract: A compound represented by the following general formula (I): (I) wherein R^7 and R^{21} are the same or different and each represents optionally substituted C_{2-22} alkoxy, etc.; a pharmaceutically acceptable salt thereof or hydrates of the same. The compound (1) inhibits angiogenesis and inhibits the production of VEGF particularly under hypoxic conditions, which makes it useful as a remedy for solid cancer.

(57) 要約:

本発明は、式 (I)



[式中、 R^7 および R^{21} は、同一または異なって、置換基を有していても良い C_{2-22} アルコキシ基等]で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物に関する。本発明の化合物 (I) は、血管新生を抑制し、特に低酸素状態での VEGF 産生を抑制することから、固形癌治療剤として有用である。



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

新規生理活性物質

技術分野

本発明は、医薬として有用な 12 員環マクロライド系化合物、その製造法およびその用途に関する。

背景技術

従来、細胞毒性を有する化合物は抗癌剤として使われ、細胞毒性を指標として多くのスクリーニングが行われてきた。その結果、既存の抗癌剤の殆どは癌細胞と同時に細胞増殖が活発な正常組織、例えば骨髄・腸管上皮等にも障害を及ぼすため、患者の QOL の改善は十分にはなされていない。

また、抗癌剤による治療は、白血病に対してはかなり効果が期待できるようになったものの、固形腫瘍に対しては必ずしも有効だとは言えないのが現状で、固形腫瘍に対して有効でかつ安全性の高い抗癌剤が強く求められている。

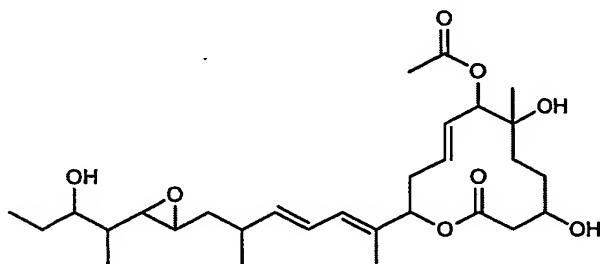
微生物の発酵産物からも、抗癌剤として使用を目的として、主に *in vitro* での細胞毒性を指標としてスクリーニングが行われてきた。そして、数多くの細胞障害性を有する化合物が見出されてきたが、その多くは、*in vitro* での細胞障害性が認められるのみで、*in vivo* で抗癌作用が見出された化合物は少なく、さらに固形腫瘍に対して有効性が示されている化合物は極めて少ない。

発明の開示

本発明の課題は、微生物の発酵産物またはその誘導体より、*in vitro* のみならず *in vivo* で有効で、しかも固形腫瘍に対しても抗腫瘍効果を有する化合物を見出すことにある。

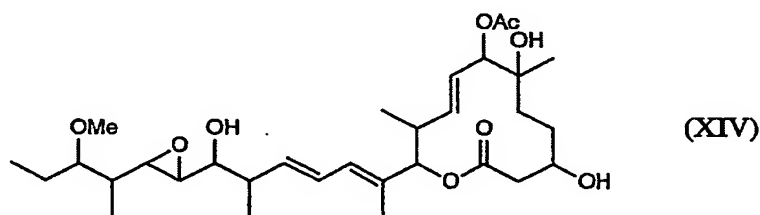
正常細胞の癌化は、当該細胞の遺伝子に変異し、正常とは異なった遺伝子が発現することにより引き起こされると考えられている。そこで、本発明者らは、癌細胞

の遺伝子発現の変化が癌細胞の増殖抑制に繋がり得ること、即ち、例えば癌遺伝子・癌抑制遺伝子の発現を変化させることにより、あるいは細胞周期 (cell cycle) に関与する遺伝子の発現を変化させることにより、癌細胞の増殖抑制が可能であろうとの推論に基づき鋭意研究を行った。本発明者らは、遺伝子発現の変化を起こす化合物、中でも特に低酸素状態での VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor : 血管内皮細胞増殖因子) 産生を抑制する化合物が、癌による血管新生を抑制し、さらには固形腫瘍に対しても抗腫瘍活性を有することを期して、種々の微生物の発酵産物およびその誘導体を低酸素刺激 U251 細胞の VEGF 産生を指標としてスクリーニングを行った。その結果、本発明者らは、*in vitro* において低酸素状態での VEGF 産生を抑制し、更には *in vivo* で固形腫瘍細胞の増殖を抑制する新規な生理活性物質である、下記式で表される 12 員環マクロライド系化合物 11107B を見出した。



本発明者らは、更に鋭意研究した結果、11107B の 7, 21 位の両方を化学的に修飾した化合物 (以下、これを 7, 21 位修飾 11107B 誘導体と称する) が VEGF 産生と腫瘍細胞の増殖を抑制する活性を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明の化合物に構造的に最も近似する先行技術としては、式 (XIV)



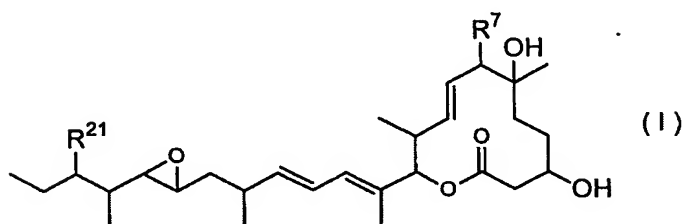
で表される FD-895 なる 12 員環マクロライド化合物 (特開平 4-352783 号公報) が挙げられる。該公報には、FD-895 が RPM-1640 培地での P388 マウス白血病細胞、L-1210 マウス白血病細胞および HL-60 ヒト白血病細胞について *in vitro* の細

胞障害活性が開示されている（公報第6欄、表2）。しかしながら、FD-895は、P388マウス白血病細胞を用いた *in vivo* 実験においては抗腫瘍活性が無効であったことが報告されている（Seki-Asano M. et al, J. Antibiotics, 47, 1395-1401, 1994）。

さらには、FD-895は、後述するとおり、水溶液中では不安定であるため、投与に際し輸液と混合することが困難であると予想されることから、抗腫瘍剤として十分な資質を有しているとは言えない。

すなわち本発明は、

1. 式 (I)



[式中、R⁷およびR²¹は、同一または異なって、

- 1) 置換基を有していても良いC₂₋₂₂アルコキシ基、
- 2) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
- 3) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキルオキシ基、
- 4) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基、
- 5) RC(=Y)-O-[ここにおいて、Yは、酸素原子または硫黄原子、Rは、
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良いC₂₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基、

- k) 置換基を有していても良いC₃₋₁₄シクロアルキル基、
 - l) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基または
 - m) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す]、
- 6) R^{S1}R^{S2}R^{S3}SiO-[ここにおいて、R^{S1}、R^{S2}およびR^{S3}は、同一または異な
って、
- a) C₁₋₆アルキル基または
 - b) C₆₋₁₄アリール基を表す]、
- 7) ハロゲン原子、
- 8) R^{N1}R^{N2}N-R^M-[ここにおいて、R^Mは、
- a) 単結合、
 - b) -CO-O-
 - c) -SO₂-O-
 - d) -CS-O-もしくは
 - e) -CO-NR^{N3}-[ここにおいて、R^{N3}は、水素原子または置換基を有し
ていても良いC₁₋₆アルキル基を表す] (ただし、b) ないし e) は、左端
の結合子が窒素原子と結合する)、
- R^{N1}およびR^{N2}は、同一または異なって、
- a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い脂肪族C₂₋₂₂アシル基、
 - e) 置換基を有していても良い芳香族C₇₋₁₅アシル基、
 - f) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - h) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - i) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキルスルホニル基、
 - j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールスルホニル基、

- k) R^{N1} および R^{N2} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、
- l) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- m) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または
- n) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す]、
- 9) $R^{N4}SO_2-O-$ [ここにおいて、 R^{N4} は、
- a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - c) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
 - d) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
 - f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリールオキシ基、
 - g) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基または
 - h) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキルオキシ基を表す]、
- 10) $(R^{N5}O)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N5} は、
- a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - d) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基または
 - f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す]、
- 11) $(R^{N1}R^{N2}N)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N1} および R^{N2} は、前記定義に同じ]あるいは
- 12) $(R^{N1}R^{N2}N)(R^{N5}O)PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^{N5}

- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
 - g) R^{aN1} および R^{aN2} が一緒になって結合する窒素原子と共にする3ないし14員環非芳香族複素環式基（該3ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）、
 - h) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - i) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または
 - j) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]、
- 6) $R^{aN1} R^{aN2} N-SO_2-O-$ [ここにおいて、 R^{aN1} および R^{aN2} は、前記定義に同じ]、
- 7) $R^{aN1} R^{aN2} N-CS-O-$ [ここにおいて、 R^{aN1} および R^{aN2} は、前記定義に同じ]、
- 8) $R^{aN4} SO_2-O-$ [ここにおいて、 R^{aN4} は、
- a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - c) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
 - d) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
 - f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基、
 - g) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基または
 - h) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基を表す]、
- 9) $(R^{aN5} O)_2 PO-O-$ [ここにおいて、 R^{aN5} は、
- a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、

- b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または
- f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す]

1 0) $(R^{aN1}R^{aN2}N)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{aN1} および R^{aN2} は、前記定義に同じ]あるいは

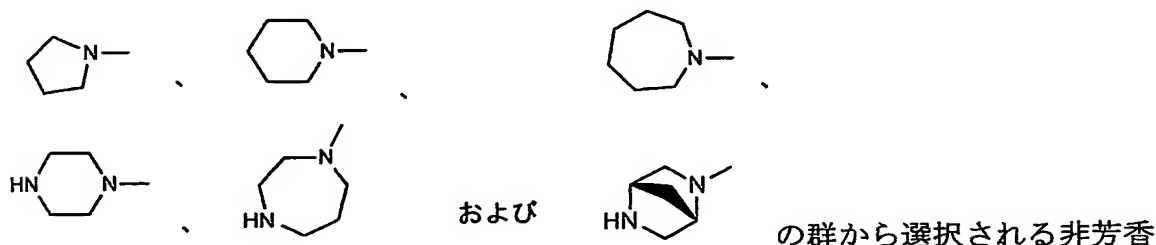
1 1) $(R^{aN1}R^{aN2}N)(R^{aN5}O)PO-O-$ [ここにおいて、 R^{aN1} 、 R^{aN2} および R^{aN5} は、前記定義に同じ]]で表される

1. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；
3. R^7 および/または R^{21} が、置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキルオキシ基、 $RC(=Y)-O-$ [ここにおいて、YおよびRは、前記の定義に同じ]または $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ [ここにおいて、 R^M は、

- a) $-CO-O-$ もしくは
- b) $-CS-O-$ 、 R^{N1} および R^{N2} は、前記の定義に同じ(ただし、a) および b) は、左端の結合子が窒素原子と結合する)]

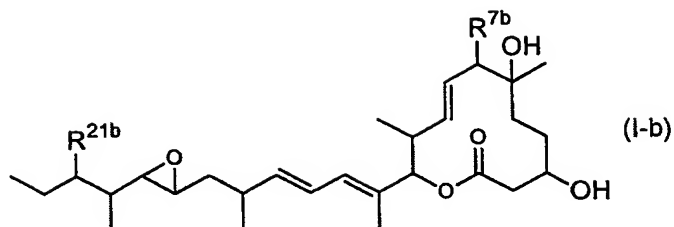
で表される 1. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

4. R^{N1} および R^{N2} は、同一または異なって、C₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₄アリール基であるか、結合する窒素原子と一緒にあって、



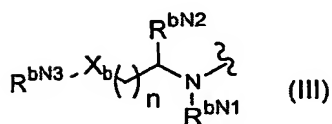
族複素環基を形成するで表される 1. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

5. 式 (I-b)



[式中、 R^{7b} および R^{21b} は、同一または異なって、置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、 $R^b-C(=Y^b)-O-$ [ここにおいて、 Y^b は、酸素原子または硫黄原子、 R^b は、同一または異なって、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{2-6} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- d) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、
- h) 式 (III)



[式中、

A) n は、0 ないし 4 の整数、

X_b は、

- i) $-CHR^{bN4}-$ 、
- ii) $-NR^{bN5}-$ 、
- iii) $-O-$ 、
- iv) $-S-$ 、
- v) $-SO-$ または
- vi) $-SO_2-$ 、

R^{bN1} は、

- i) 水素原子または
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{bN2} は、

- i) 水素原子または
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{bN3} および R^{bN4} は、同一または異なって、

- i) 水素原子、
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- v) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- vi) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- vii) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- viii) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、
- xi) $-NR^{bN6}R^{bN7}$ [ここにおいて、 R^{bN6} および R^{bN7} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を表す] または
- xii) R^{bN3} および R^{bN4} が一緒になって結合する炭素原子と共に形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

R^{bN5} は、

- i) 水素原子、
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- v) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- vi) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- vii) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- viii) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- ix) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- x) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基または
- xi) R^{bN3} および R^{bN5} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する5ないし14員環非芳香族複素環式基 (該5ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

B)

X_b 、 n 、 R^{bN3} 、 R^{bN4} および R^{bN5} は、前記定義の基を表し、 R^{bN1} および R^{bN2} は、一緒になって形成する5ないし14員環非芳香族複素環式基 (該5ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

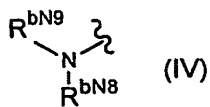
C)

X_b 、 n 、 R^{bN2} 、 R^{bN4} および R^{bN5} は、前記定義の基を表し、 R^{bN1} および R^{bN3} は、一緒になって形成する5ないし14員環非芳香族複素環式基 (該5ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) あるいは

D)

X_b 、 n 、 R^{bN1} 、 R^{bN4} および R^{bN5} は、前記定義の基を表し、 R^{bN2} および R^{bN3} は、一緒になって形成する5ないし14員環非芳香族複素環式基 (該5ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) を表すか、または

i) 式 (IV)



[式中、 R^{bN8} および R^{bN9} は、同一または異なって、

- i) 水素原子、
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- iii) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- iv) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- v) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基または
- vi) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す]]]]

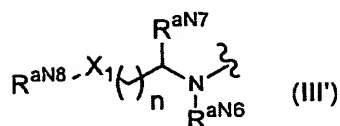
で表される 2. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

6. R^{7a} および／または R^{21a} が、 $\text{R}^{\text{a1}}\text{C} (= \text{Y}^{\text{a1}}) - \text{O} -$ [ここにおいて、 Y^{a1} は、酸素原子または硫黄原子、 R^{a1} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{2-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-10} アリール基、
- 4) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員ヘテロアリール基、
- 5) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基または
- 6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す]

で表される 2. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

7. R^{7a} および／または R^{21a} が、 $\text{R}^{\text{a2}}\text{C} (= \text{Y}^{\text{a2}}) - \text{O} -$ [ここにおいて、 Y^{a2} は、酸素原子または硫黄原子、 R^{a2} は、式 (III')



[式中、

A) n は、0 ないし 4 の整数、

X_1 は、

- 1) $-\text{CHR}^{aN9}-$ 、
- 2) $-\text{NR}^{aN10}-$ 、
- 3) $-\text{O}-$ 、
- 4) $-\text{S}-$ 、
- 5) $-\text{SO}-$ または
- 6) $-\text{SO}_2-$ 、

R^{aN6} および R^{aN7} は、同一または異なって、

- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{aN8} および R^{aN9} は、同一または異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素

環式基、

- 1 1) $-NR^{aN11}R^{aN12}$ (ここにおいて、 R^{aN11} および R^{aN12} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を表す) または
- 1 2) R^{aN8} および R^{aN9} が一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

R^{aN10} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- 1 0) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、
- 1 1) 結合する窒素原子ならびに R^{aN6} 、 R^{aN7} および R^{aN8} からなる群から選択される一種の置換基が一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していてもよい) または
- 1 2) 結合する窒素原子ならびに R^{aN6} 、 R^{aN7} および R^{aN8} からなる群から選択される 2 種の置換基が一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非

芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) で表される
か、あるいは

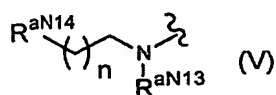
B) n 、 X_1 、 R^{aN7} 、 R^{aN9} および R^{aN10} は、前記定義の基を表し、 R^{aN6} および R^{aN8} が一緒になって形成する 5 ないし 14 員環芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) を表す]

で表される 2. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

8. X_1 が $-NR^{aN10}-$ [ここにおいて、 NR^{aN10} は、前記の定義に同じ] で表される

6. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

9. R^{7a} および／または R^{21a} は、 $R^{a3}C (=Y^{a3})-O-$ [ここにおいて、 Y^{a3} は、酸素原子または硫黄原子、 R^{a3} は、式 (V)



「式中、 n は 0 ないし 4 の整数、

 R^{aN13} は、

- 1) 水素原子または
2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基（例えばメチル基、エチル基等）、

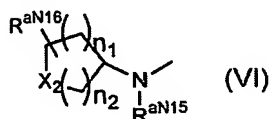
 R^{aN14} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いアミノ基（例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等）、
- 3) 置換基を有していても良いピリジル基、
- 4) 置換基を有していても良いピロリジン-1-イル基、
- 5) 置換基を有していても良いピペリジン-1-イル基、
- 6) 置換基を有していても良いモルホリン-4-イル基または
- 7) 置換基を有していても良いピペラジン-1-イル基(例えば4

—メチルピペラジン—1—イル基等)を表す]]

で表される2. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物;

10. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a4}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{a4} は、式 (VI)



[式中、 n_1 および n_2 は、同一または異なって、0 ないし 4 の整数、

X_2 は、

- 1) $-CHR^{aN17}-$ 、
- 2) $-NR^{aN18}-$ 、
- 3) $-O-$ 、
- 4) $-S-$ 、
- 5) $-SO-$ または
- 6) $-SO_2-$ 、

R^{aN15} は、

- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{aN16} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または
- 4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

R^{aN17} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、

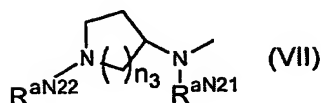
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリー
ル基、
- 6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラル
キル基、
- 10) $-NR^{aN19}R^{aN20}$ (ここにおいて、 R^{aN19} および R^{aN20} は、同一
または異なって、水素原子または置換基を有してもよいC₁₋₆
アルキル基を表す) または
- 11) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素
環式基、

R^{aN18} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール
基、
- 6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキ
ル基または
- 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複
素環式基を表す]]

で表される2. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの
水和物；

1 1. R^{7a} および／または R^{21a} が、 $R^{a5}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{a5} は、式 (VII)



[式中、 n_3 は、1 または 2、

R^{a21} は、

1) 水素原子または

2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基 (例えばメチル基、エチル基等)、

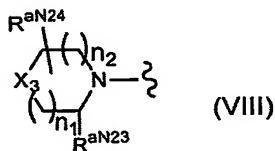
R^{a22} は、

1) 水素原子または

2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基 (例えばメチル基、エチル基等)

を表す]]で表される 2. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

1 2. R^{7a} および／または R^{21a} が、 $R^{a6}CO-O-$ (ここにおいて、 R^{a6} は、式 (VIII)



[式中、 n_1 および n_2 は、同一または異なって、0 ないし 4 の整数、

X_3 は、

1) $-CHR^{a25}-$ 、

2) $-NR^{a26}-$ 、

3) $-O-$ 、

4) $-S-$ 、

5) $-SO-$ または

6) $-SO_2-$ 、

R^{a23} は、

1) 水素原子または

2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{a24} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基または
- 4) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、

R^{aN25}は、

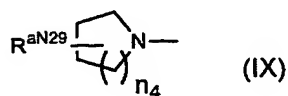
- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルコキシ基、
- 5) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- 6) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 7) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
- 8) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- 11) $-NR^{aN27}R^{aN28}$ [ここにおいて、R^{aN27} およびR^{aN28} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す]または
- 12) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基、

R^{aN26}は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基または

10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]]で表される2. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

13. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a7}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{a7} は、式 (IX)



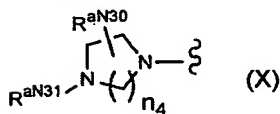
[式中、 n_4 は、1 ないし 3 の整数、

R^{aN29} は、

- 1) 置換基を有していても良いアミノ基 (例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基等)、
- 2) 置換基を有していても良いピロリジン-1-イル基、
- 3) 置換基を有していても良いピペリジン-1-イル基または
- 4) 置換基を有していても良いモルホリン-4-イル基を表す]]で表される2.

記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

14. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a8}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{a8} は、式 (X)



[式中、 n_4 は、1 ないし 3 の整数、

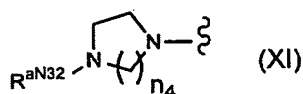
R^{aN30} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または
- 4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

R^{aN31} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、

- 4) 置換基を有していても良い3ないし8員環非芳香族複素環式基、
 5) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 6) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 7) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
 8) 置換基を有していても良い5員環ないし14員環ヘテロアラルキル基または
 9) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基を表す]]で表される2. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；
 15. R^{7a} および/またはR^{21a} が、R^{a9}CO-O-[ここにおいて、R^{a9}は、式(XI)

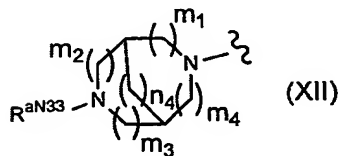


[式中、n₄は、1ないし3の整数、

R^{aN32}は、

- 1) 水素原子、
 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
 3) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
 4) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 5) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
 6) 置換基を有していても良いピリジル基または
 7) 置換基を有していても良いテトラヒドロピラニル基を表す]]で表される2.
 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

16. R^{7a} および/またはR^{21a} が、R^{a10}CO-O-[ここにおいて、R^{a10}は、式(XII)



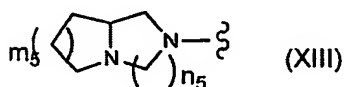
[式中、m₁、m₂、m₃およびm₄は、同一または異なって、0または1、
 n₄は、1ないし3の整数、

R^{aN33}は、

- 1) 水素原子、

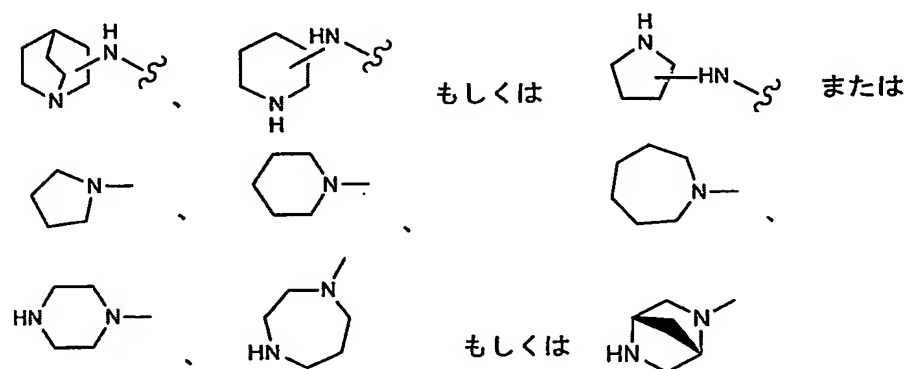
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]]で表される2. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

17. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a11}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{a11} は、式(XIII)



[式中、 m_5 は1ないし3の整数、 n_5 は2または3を表す]]で表される2. 記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

18. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a12}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{a12} は、環上に置換基を有していてもよい、



で表される基である]]で表される請求項2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

19. (8E, 12E, 14E) - 21-ベンゾイロキシ-3, 6-ジヒドロキシ

ー6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチルー7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサー8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E)-21-(N, N-ジメチルカルバモイロキシ)-3, 6-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチルー7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサー8, 12, 14-トリエン-11-オリドおよび(8E, 12E, 14E)-3, 6-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチルー7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-21-(N-フェニルカルバモイロキシ)-18, 19-エポキシトリコサー8, 12, 14-トリエン-11-オリドである1. 記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物;

20. 1. から19. のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬;

21. 1. から19. のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物;

22. 遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤としての20. 記載の医薬;

23. VEGF 産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての20. 記載の医薬;

24. 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての20. 記載の医薬;

25. 血管新生阻害剤としての20. 記載の医薬;

26. 抗腫瘍剤としての20. 記載の医薬;

27. 血管腫治療剤としての20. 記載の医薬;

28. 癌転移抑制剤としての20. 記載の医薬;

29. 網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤としての20. 記載の医薬;

30. 炎症性疾患治療剤としての20. 記載の医薬;

31. 変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せんまたは遅延性過敏反応からなる炎症性疾患のための治療剤としての20. 記載の医薬；
32. アテローム性動脈硬化症治療剤としての20. 記載の医薬；
33. 固形腫瘍治療剤としての20. 記載の医薬；
34. 固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍細胞、乳癌、前立腺癌、卵巣癌細胞、大腸癌またはメラノーマである33. 記載の医薬；
35. 白血病治療剤としての20. 記載の医薬；
36. 遺伝子発現制御に基づく抗腫瘍剤としての20. 記載の医薬；
37. VEGF 産生抑制作用に基づく抗腫瘍剤としての20. 記載の医薬；
38. 血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としての20. 記載の医薬；
39. 20. に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して遺伝子発現制御が有効な疾患を予防・治療する方法；
40. 20. に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して VEGF 産生抑制作用が有効な疾患を予防・治療する方法；
41. 20. 記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法；
42. 1. から19. のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用；
43. 1. から19. のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、VEGF 産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用；
44. 1. から19. のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、血管新生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用および
45. 1. から19. のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、固形腫瘍に対する予防・治療剤の製造のための使用に関する。

以下、本明細書において記載された各種の用語・記号等について説明する。

本明細書においては、本発明に係る化合物の化学式は、便宜の上から平面化学式で記載されているが、化学式から導かれる一定の異性体を含むことができる。本発明は、当該化合物の構造上存在する総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含むことができ、本発明は、便宜上の化学式の記載に限定されるものではなく、前記のいずれか一方の異性体、その混合物を含むことができる。従って、本発明の化合物は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、光学活性体およびラセミ体が存在するが、本発明においては、いずれも含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが、同様に一種類の結晶形にのみ限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは複数の結晶形の混合物であってもよい。本発明の式(I)の化合物またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本発明に含まれる。本発明の式(I)の化合物が生体内で分解されて生じる代謝物および本発明の式(I)の化合物またはその塩のプロドラッグも本発明に包含される。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が好ましく、中でも例えばフッ素原子、塩素原子等が好ましい。

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキル基/C₂₋₂₂アルキル基」とは、炭素数が1ないし22個/2ないし22個の直鎖または分枝状アルキル基を示し、例えばメチル基(C₂₋₂₂アルキル基の場合は除く)、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-エチルブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デ

シル基等があげられ、好ましくは炭素数が1ないし6個の直鎖または分枝状アルキル基 (C_{1-6} アルキル基) / 炭素数が2ないし6個の直鎖または分枝状アルキル基 (C_{2-6} アルキル基) を示し、例えばメチル基 (C_{2-6} アルキル基の場合は除く)、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基等が挙げられ、中でも例えばメチル基、エチル基、プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*tert*-ブチル基等が好ましい。

本願明細書において用いる「不飽和 C_{2-22} アルキル基」とは、炭素数2ないし22個の直鎖または分枝状アルケニル基、あるいは炭素数が2ないし22個の直鎖または分枝状アルキニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 5-ヘキサンジエニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-ブチピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジインイル基、1, 5-ヘキサンジインイル基等が挙げられ、好ましくは炭素数2ないし10個の直鎖または分枝状アルケニル基あるいは炭素数が2ないし10個の直鎖または分枝状アルキニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3, 7-ジメチル-2, 6-オクタジエニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{6-14} アリール基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基を意味し、単環式基、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。例えばフェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基等があげられ、好ましくは例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。

本願明細書における「5ないし14員環ヘテロアリアル基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5ないし14員芳香族複素環式基をいう。好適な例をあげると、含窒素芳香族複素環式基としては、例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基等；含硫黄芳香族複素環式基としては、例えばチエニル基、ベンゾチエニル基等；含酸素芳香族複素環式基としては、例えばフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基等；2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としては、例えばチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等があげられ、好ましくは、例えばチエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、ピラジニル基等である。

本願明細書において用いる「3(5)ないし14員環非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでいても良い、単環式、二環式または三環式の3(5)ないし14員環非芳香族複素環式基をいう。好適な例をあげると、例えばアジリジニル基(5ないし14員環非芳香族複素環式の場合は除く。)、アゼチジル基(5ないし14員環非芳香族複素環式の場合は除く。)、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペ

ラジニル基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホリル基、チオモルホリル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル基、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクチル基、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクチル基、1, 4-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノニル基、キヌクリジル基、テトラヒドロフラン-イル基、テトラヒドロチオフェン-イル基等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環等から誘導される基）等も含まれる。

本願明細書において用いる「 C_{7-22} アラルキル基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「 C_{6-14} アリール基」で置換された基を意味し、具体的には、例えばベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等があげられ、好ましくは炭素数7ないし10個のアラルキル基であり、例えばベンジル基、フェネチル基等である。

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアラルキル基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「5ないし14員環ヘテロアリール基」で置換された基を意味し、具体的には例えばチエニルメチル基、フリルメチル基、ピリジルメチル基、ピリダジルメチル基、ピリミジルメチル基、ピラジルメチル基等があげられ、好ましくは例えばチエニルメチル基、フリルメチル基、ピリジルメチル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{3-14} シクロアルキル基」とは、3ないし14個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、好適な基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられ、好ましくは例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{4-9} シクロアルキルアルキル基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「 C_{3-14} シクロアルキ

ル基」で置換された基を意味し、具体的には例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等があげられ、好ましくは例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{1-22} アルコキシ基/ C_{2-22} アルコキシ基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基/ C_{2-22} アルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、好適な基としては、例えばメトキシ基（ C_{2-22} アルキル基の場合は除く）、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等があげられ、好ましくは例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*iso*-ブトキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「不飽和 C_{2-22} アルコキシ基」とは、前記定義の「不飽和 C_{2-22} アルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味する。好適な基としては、例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサジエニルオキシ基、1, 5-ヘキサジエニルオキシ基、プロパルギルオキシ基、2-ブチニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばアリロキシ基、プロパルギルオキシ基、2-ブチニルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「C₆₋₁₄ アリールオキシ基」とは、前記定義の「C₆₋₁₄ アリール基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には、例えばフェニルオキシ基、インデニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基、インダセニルオキシ基、アセナフチルオキシ基、フルオレニルオキシ基、フェナレニルオキシ基、フェナントレニルオキシ基、アントラセニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばフェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「C₇₋₂₂ アラルキルオキシ基」とは、前記定義の「C₇₋₂₂ アラルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばベンジルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基」とは、前記定義の「5ないし14員環ヘテロアラルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には、例えばチエニルメチルオキシ基、フリルメチルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリダジルメチルオキシ基、ピリミジルメチルオキシ基、ピラジルメチルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばチエニルメチルオキシ基、フリルメチルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基」とは、前記定義の「5ないし14員環ヘテロアリール基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には、例えばピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピラジニルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、ベンゾトリアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、ベンツイミダゾリルオキシ基、インドリルオキシ基、イソインドリルオキシ基、インドリジニルオキシ基、プリニルオキシ基、インダゾリルオキシ基、キノリルオキシ基、イソキノリルオキシ基、キノリジルオキシ基、フタラジルオキシ基、ナフチリジニルオキシ基、キノキサリルオキシ基、キナゾリニルオキシ基、シンノリニルオキシ基、プテリジニルオキシ基、イミダゾトリ

アジニルオキシ基、ピラジノピリダジニルオキシ基、アクリジニルオキシ基、フェナントリジニルオキシ基、カルバゾリルオキシ基、カルバゾリニルオキシ基、ペリミジニルオキシ基、フェナントロリニルオキシ基、フェナシニルオキシ基、イミダゾピリジニルオキシ基、イミダゾピリミジニルオキシ基、ピラゾロピリジニルオキシ基、ピラゾロピリジニルオキシ基、チエニルオキシ基、ベンゾチエニルオキシ基、フリルオキシ基、ピラニルオキシ基、シクロペンタピラニルオキシ基、ベンゾフリルオキシ基、イソベンゾフリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、ベンゾチアゾリルオキシ基、ベンズチアジアゾリルオキシ基、フェノチアジニルオキシ基、イソキサゾリルオキシ基、フラザニルオキシ基、フェノキサジニルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、イソキサゾイルオキシ基、ベンゾオキサゾリルオキシ基、オキサジアゾリルオキシ基、ピラゾロオキサゾリルオキシ基、イミダゾチアゾリルオキシ基、チエノフラニルオキシ基、フロピロリルオキシ基、ピリドオキサジニルオキシ基等があげられ、好ましくは、例えばチエニルオキシ基、ピリジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピラジニルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「脂肪族 C_{2-22} アシル基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基」、「不飽和 C_{2-22} アルキル基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、*iso*-ブチリル基、バレリル基、*iso*-バレリル基、ピバロイル基、カプロイル基、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、アラキドイル基、アクリロイル基、プロピオール基、クロトニル基、*iso*-クロトニル基、オレイノル基、リノレノイル基等があげられ、好ましくは炭素数2ないし6個の脂肪族アシル基であり、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、*iso*-ブチリル基、アクリロイル基等である。

本願明細書において用いる「芳香族 C_{7-15} アシル基」とは、前記定義の「 C_{6-14} アリール基」または「5ないし14員環ヘテロアリール基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基、ピコリノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基、フロイル基、チオフェンカルボニル基等が挙げられ、好ましくは例えばベンゾイル基、ピコ

リノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{1-22} アルキルスルホニル基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基」が結合したスルホニル基を意味し、具体的には、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、 n -プロピルスルホニル基、 i so-プロピルスルホニル基等が挙げられ、好ましくは例えばメチルスルホニル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{6-14} アリールスルホニル基」とは、前記定義の「 C_{6-14} アリール基」が結合したスルホニル基を意味し、具体的には、例えばベンゼンスルホニル基、1-ナフタレンスルホニル基、2-ナフタレンスルホニル基等が挙げられ、好ましくは例えばベンゼンスルホニル基等である。

本願明細書において用いる「脂肪族 C_{2-22} アシロキシ基」とは、前記定義の「脂肪族 C_{2-22} アシル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、アクリルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「 C_{2-22} アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルコキシ基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 n -プロポキシカルボニル基、 i so-プロポキシカルボニル基、 n -ブトキシカルボニル基、 i so-ブトキシカルボニル基、 sec -ブトキシカルボニル基、 $tert$ -ブトキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくは例えばエトキシカルボニル基、 i so-プロポキシカルボニル基、 $tert$ -ブトキシカルボニル基等である。

本願明細書において用いる「不飽和 C_{3-22} アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の「不飽和 C_{2-22} アルコキシ基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばビニロキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、1-プロペニルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、プロパルギルオキシカルボニル基、2-ブチニルオキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくは例えばアリロキシカルボニル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{1-22} アルキルチオ基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基」において、その末端に硫黄原子が結合した基を意味し、例えばメチルチ

オ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*so-プロピルチオ基等が挙げられ、好ましくは例えばメチルチオ基、エチルチオ基等である。

本願明細書において用いる「 C_{1-22} アルキルスルフィニル基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基」において、その末端にスルフィニル基が結合した基を意味し、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*i*so-プロピルスルフィニル基等があげられる。挙げられ、好ましくは例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{1-22} アルキルスルホニルオキシ基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキルスルホニル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、例えばメチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、*n*-プロピルスルホニルオキシ基、*i*so-プロピルスルホニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばメチルスルホニルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「置換基を有していても良い」の置換基とは、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) チオール基、
- (4) ニトロ基、
- (5) ニトロソ基、
- (6) シアノ基、
- (7) カルボキシ基、
- (8) ヒドロキシスルホニル基、
- (9) アミノ基、
- (10) C_{1-22} アルキル基
(例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等)、
- (11) 不飽和 C_{2-22} アルキル基
(例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブ

チニル基等)、

(12) C₆₋₁₄ アリール基

(例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等)、

(13) 5ないし14員環ヘテロアリール基

(例えばチエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基等)、

(14) 3ないし14員環非芳香族複素環式基

(例えばアジリジニル基、アゼチジル基、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペリジル基、ホモピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホルル基、チオモルホルル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、キヌクリジル基等)

(15) C₃₋₁₄ シクロアルキル基 (例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基)

(16) C₁₋₂₂ アルコキシ基

(例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等)、

(17) 不飽和C₂₋₂₂ アルコキシ基

(例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基等)

(18) C₆₋₁₄ アリールオキシ基

(例えばフェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等)、

(19) C₇₋₂₂ アラルキルオキシ基

(例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基等)

(20) 5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基

(例えばチエニルメチルオキシ基、フリルメチルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリダジルメチルオキシ基、ピリミジルメチルオキシ基、ピラジルメチルオキシ基等)

(21) 5ないし14員環ヘテロアリアルオキシ基

(例えばチエニルオキシ基、フリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダジルオキシ基、ピリミジルオキシ基、ピラジルオキシ基等)、

(22) 脂肪族 C_{2-22} アシル基

(例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、*iso*-ブチリル基、バレリル基、*iso*-バレリル基、ピバリル基、カプロイル基、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、アラキドイル基、アクリル基、プロピオル基、クロトニル基、*iso*-クロトニル基、オレイノル基、リノレノイル基等)、

(23) 芳香族 C_{7-15} アシル基

(例えばベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基等)、

(24) 脂肪族 C_{2-22} アシロキシ基

(例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、アクリルオキシ基等)、

(25) C_{2-22} アルコキシカルボニル基

(例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*iso*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*iso*-ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等)

(26) 不飽和 C_{3-22} アルコキシカルボニル基

(例えばビニロキシカルボニル基、アリロキシカルボニル基、1-プロペニルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、プロパルギルオキシカルボニル基、2-ブチニルオキシカルボニル基)、

(27) C_{1-22} アルキルチオ基

(例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基等)、

(28) C_{1-22} アルキルスルフィニル基

(例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*iso*-プロピルスルフィニル基等)、

(29) C_{1-22} アルキルスルホニル基

(例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*iso*-プロピルスルホニル基等)、

(30) C_{6-14} アリールスルホニル基

(例えばベンゼンスルホニル基、1-ナフタレンスルホニル基、2-ナフタレンスルホニル基等)、

(31) C_{1-22} アルキルスルホニルオキシ基

(例えばメチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、*n*-プロピルスルホニルオキシ基、*iso*-プロピルスルホニルオキシ基等)、

(32) カルバモイル基、

(33) ホルミル基等から選ばれる1個以上の基が挙げられ、好ましくは例えばアミノ基、 C_{1-22} アルキル基、不飽和 C_{2-22} アルキル基、 C_{6-14} アリール基、5ないし14員環ヘテロアリール基、3ないし14員環非芳香族複素環式基、 C_{3-14} シクロアルキル基等であり、中でも例えばアミノ基、 C_{1-22} アルキル基、3ないし14員環非芳香族複素環式基、 C_{3-14} シクロアルキル基等が好ましい。また、「置換基を有していても良い」における当該置換基としてあげた前記(9)アミノ基および(31)カルバモイル基は、さらに、1ないし2個の C_{1-22} アルキル基、不飽和 C_{2-22} アルキル基または C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい。

次に、本発明の式(I)の化合物について説明する。

式(I)の化合物は、低酸素条件下でのVEGF産生を抑制し、更には*in vivo*において、固形腫瘍細胞の増殖抑制作用を有するが、7位側鎖および/または21位側鎖を構造的な特徴とするため、中でも前記の式(I-a)の化合物が好ましく、特に式(I-b)の化合物が好適である。より好ましい化合物の詳細な態様は、前記の「4.」ないし「19.」の発明の化合物を例示することができる。

以下に、式(I)の化合物中、好適な化合物例について説明するが、後述する実

施例化合物を含めて、好適な化合物群は、例えば化合物 1、化合物 2 および化合物 3 である。中でも、好適な化合物は、化合物 1 等が挙げられる。

次に、本発明の式 (I) の化合物の製造方法について説明する。

式 (I) の化合物は、生理活性物質 11107B [式 (I) において、 R^7 がアセトキシ基であり、 R^{21} が水酸基である化合物] を産生する能力を有するストレプトミセス属に属する菌株を好氣的条件下で培養し、菌体および培養液中から採取し、さらに得られた 11107B を鍵化合物として、定法による化学的修飾を行うことにより、製造することができる。

第 1 に、11107B の製造方法を説明する。

11107B を生産するために使用する微生物としては、次の寄託菌株を例示することができる。当該菌株は平成 13 年 11 月 27 日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) に国際寄託されている。即ち、*Streptomyces* sp. Mer-11107 は、FERM P-18144 として平成 12 年 12 月 19 日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号在の工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託され、さらに平成 13 年 11 月 27 日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) において、これを国際寄託 FERM BP-7812 に移管された。

11107B を製造するための菌株は、ストレプトミセス属に属し、11107B を産生する能力を有するものであれば、これらの菌株の変異体を含め特に制限はないが、上記の菌株の他には、例えば *Streptomyces* sp. A-1532、*Streptomyces* sp. A-1533、*Streptomyces* sp. A-1534 等を例示することができる。これらの菌株も平成 14 年 1 月 18 日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) にそれぞれ FERM BP-7849、FERM BP-7850 および FERM BP-7851 として国際寄託されている。

次に、11107B の製造において、1. 分離された生産菌株の性状、2. 生産菌の培養法および 3. 活性物質の精製法について詳細に説明する。

1. 分離された生産菌株の性状

本発明に使用する菌株として、ストレプトミセス属に属し、11107B を生産

する能力を有する菌種はいずれも使用可能であると期待されるが、代表的な菌株として、本発明者らが Mer-11107 菌株と番号を付した菌株が挙げられる。この菌株の菌学的性状は次の通りである。

(1). 形態

本菌株は基生菌糸より螺旋状 (Spirales) の気中菌糸を伸長する。成熟した気中菌糸の先に 10~20 個程度の円筒形の孢子からなる孢子鎖を形成する。孢子の大きさは $0.7 \times 1.0 \mu\text{m}$ 位で、孢子の表面は平滑 (smooth) で、孢子のう、菌核、鞭毛等の特殊な器官は認められない。

(2). 各種培地における生育状態

各種培地上で 28℃、2 週間培養後の本菌株の培養性状を以下に示す。色調の記載はコンティナー・コーポレーション・オブ・アメリカのカラー・ハーモニー・マニュアル (Container Corporation of America の Color Harmony Manual) に従い、色名と括弧内に示す符号で表示する。

1) イースト・麦芽寒天培地

本菌株の生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の孢子 (Light gray ; d) を形成する。培養裏面は Light melon yellow (3ea) である。溶解性色素の産生は認められない。

2) オートミール寒天培地

本菌株の生育は中程度で、その表面に気中菌糸を僅かに着生し、灰色の孢子 (Gray ; g) を形成する。培養裏面は Nude tan (4gc) または Putty (1 1/2 ec) である。溶解性色素の産生は認められない。

3) スターチ・無機塩寒天培地

本菌株の生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の孢子 (Gray ; e) を形成する。培養裏面は Fawn (4ig) または Gray (g) である。溶解性色素の産生は認められない。

4) グリセリン・アスパラギン寒天培地

本菌株の生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子 (White ; a) を形成する。培養裏面は Pearl pink (3ca) である。溶解性色素の産生は認められない。

5) ペプトン・イースト・鉄寒天培地

本菌株の生育は悪く、その表面に気中菌糸を着生しない。培養裏面は Light melon yellow (3ea) である。溶解性色素の産生は認められない。

6) チロシン寒天培地

本菌株の生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子 (White ; a) を形成する。培養裏面は Pearl pink (3ca) である。溶解性色素の産生は認められない。

(3). 各種炭素源の同化性

プリードハム・ゴトリーブ寒天培地に各種の炭素源を加えた培地上での、28℃、培養 2 週間後の本菌株の生育状況を以下に示す。

1) L-アラビノース	±
2) D-キシロース	±
3) D-グルコース	+
4) D-フルクトース	+
5) シュークロース	+
6) イノシトール	+
7) L-ラムノース	-
8) D-マンニトール	+
9) D-ラフィノース	+

(+は同化する、±は多少同化する、-は殆ど同化しない。)

(4). 生理学的諸性質

本菌株の生理学的諸性質は以下の通りである。

(a) 生育温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2 週間培養)	12℃～37℃
(b) 最適温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2 週間培養)	21℃～33℃
(c) ゼラチンの液化 (グルコース・ペプトン・ゼラチン培地)	陰性
(d) ミルクの凝固 (スキムミルク培地)	陰性
(e) ミルクのペプトン化 (スキムミルク培地)	陰性
(f) スターチの加水分解 (スターチ・無機塩寒天培地)	陽性
(g) メラニン様色素の産生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地)	陰性

- | | |
|--------------------------------|----|
| (h) 硫化水素の産生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地) | 陰性 |
| (i) 硝酸塩の還元 (0.1%硝酸カリ含有ブロス) | 陰性 |
| (j) 食塩への耐性 (イースト・麦芽寒天培地、2週間培養) | |

食塩含有量 4%以下で生育

(5). 菌体成分

本菌の細胞壁から LL-ジアミノピメリン酸及びグリシンが検出された。

以上の菌学的性質から本菌株はストレプトミセス (*Streptomyces*) 属の菌であると思われる。そこで本発明者らは本菌株をストレプトミセス・エスピー・エムイーアール・11107 (*Streptomyces* sp. Mer-11107) と命名し、工業技術院生命工学工業技術研究所に受託番号 FERM P-18144 として寄託している。

2. 生産菌の培養法

本発明の生理活性物質 11107B は、上記菌株を栄養源培地に接種し、好氣的に培養することにより製造することができる。生理活性物質 11107B の生産菌株としては、ストレプトミセス属に属し、11107B を生産する能力を有するものであれば、上記菌株に限らず全て本発明に利用できる。

上記微生物の培養方法は、原則的には一般微生物の培養方法に準ずるが、通常は液体培養による振とう培養、通気攪拌培養等の好氣的条件下で実施するのが好ましい。培養に用いられる培地としては、ストレプトミセス属に属する微生物が利用できる栄養源を含有すればよく、各種の合成、半合成培地、天然培地等いずれも利用可能である。培地組成としては、炭素源として、例えばグルコース、シュークロース、フルクトース、グリセリン、デキストリン、澱粉、糖蜜、大豆油等を単独または組み合わせて用いることができる。窒素源として、例えばファーマメディア、ペプトン、肉エキス、大豆粉、カゼイン、アミノ酸、酵母エキス、尿素等の有機窒素源、例えば硝酸ナトリウム、硫酸アンモニウム等の無機窒素源を単独または組み合わせて用いることができる。その他例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化コバルト等の塩類、重金属塩類、ビタミン B 及びビオチン等のビタミン類も必要に応じ添加

使用することができる。なお、培養中発泡が著しい場合には、各種消泡剤を適宜培地中に添加することもできる。消泡剤の添加にあたっては、目的物質の生産に悪影響を与えない濃度とする必要があり、例えば使用濃度としては0.05%以下が望ましい。

培養条件は、該菌株が良好に生育して上記物質を生産し得る範囲内で適宜選択することができる。培地のpHは、例えば5～9程度、通常中性付近とするのが望ましい。培養温度は、通常20～40℃、好ましくは23～35℃に保つのがよい。培養日数は2～8日程度で、通常3～5日程度である。上述した各種の培養条件は、使用微生物の種類や特性、外部条件等に応じて適宜変更でき、最適条件を選択できるのはいうまでもない。培養液中に蓄積された本発明の生理活性物質11107Bは、その性状を利用した通常分離手段、例えば溶媒抽出法、吸着樹脂法等により回収可能である。

3. 活性物質の精製法

培養終了後、培養液から11107Bを採取するためには、一般に微生物代謝産物をその培養液から単離するために用いられる分離、精製の方法が利用できる。例えばメタノール、エタノール、ブタノール、酢酸エチル、クロロホルム等を用いた有機溶媒抽出、各種のイオン交換クロマトグラフィー、セファデックス LH-20 等を用いたゲル濾過クロマトグラフィー、活性炭、シリカゲル等による吸着クロマトグラフィーもしくは薄層クロマトグラフィーによる吸脱着処理、あるいは逆相カラム等を用いた高速液体クロマトグラフィー等の公知のあらゆる方法がこれにあたる。また、精製方法は、ここに示した方法に特に限定されるものではない。

これらの方法を単独あるいは任意の順序に組み合わせ、また反復して用いることにより、11107Bを単離・精製することができる。

次に、式(I)の化合物の製造方法を説明する。

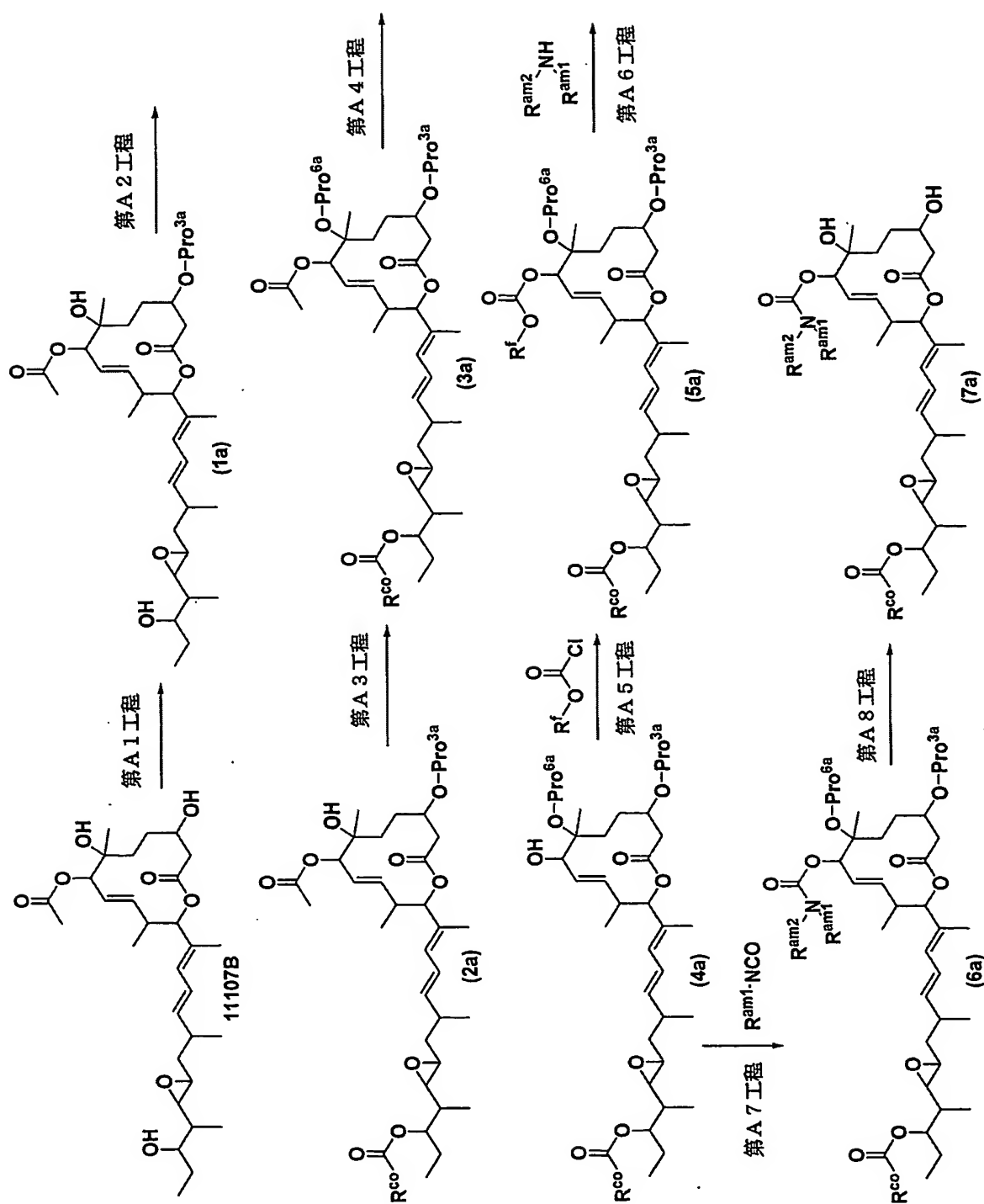
式(I)の化合物は、単離・精製した11107Bを出発化合物として、その化合物上の7位のアセトキシ基および/または21位の水酸基を、一般的な有機合成手段として、例えばA. ウレタン誘導体の製造法、B. チオウレタン誘導体の製造法、C. エーテル誘導体の製造法、D. エステル誘導体の製造法、E. リン酸エス

テルまたはアミドリン酸エステル誘導体の製造法、F. 硫酸エステルまたはアミド硫酸エステル誘導体の製造法、G. ハロゲン誘導体の製造法、H. スルホン酸エステル誘導体の製造法、I. アミン誘導体の製造法等を単独でまたは2種以上の合成手段を組合せることにより、式(I)の所望の置換基に変換し、各種の式(I)の化合物を合成することができる。また、11107Bの3位、6位および21位の水酸基は、必要に応じて水酸基の保護基の導入および除去を行うことができる。その種類及び製造に係る化合物の安定性により異なるが、例えば文献記載の方法[プロテクトィブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons社、第3版(3rd Edition)参照]又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。式(I)の化合物は、水酸基の保護基の導入・除去反応および前記の製造法を適宜組み合わせることにより製造することができる。具体的には、式(I)の化合物において、R⁷およびR²¹が、前記の8)に列挙した置換基の化合物は、ウレタン誘導体の製造法、チオウレタン誘導体の製造法、アミド硫酸エステルの製造法またはアミン誘導体の製造法等を使用して、前記1)ないし4)に列挙した置換基の化合物は、エーテル誘導体の製造法を使用して、前記5)に列挙した置換基の化合物は、エステル誘導体の製造法を使用して、前記10)ないし12)に列挙した置換基の化合物は、リン酸エステルまたはアミドリン酸エステル誘導体の製造法を使用して、前記9)に列挙した置換基の化合物は、硫酸エステルまたはスルホン酸エステル誘導体の製造法を使用して、前記7)に列挙した置換基の化合物は、ハロゲン誘導体の製造法を使用して、前記6)に列挙した置換基の化合物は、水酸基の保護基の導入・除去反応を使用して、製造することができる。

次に、式(I)の化合物を製造するために使用する各種の合成方法について説明する。

A. ウレタン誘導体の製造法

ウレタン誘導体の製造法の代表例として、7位ウレタン-21位エステル誘導体の場合を掲げて、以下に具体的に説明する。



[式中、 Pr o^{3a} および Pr o^{6a} は、保護基、 R^{c0} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基または置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、 R^{f} は、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、 R^{am1} および R^{am2} は、前記定義に同じ基を示す。]

第A1工程は、式(1a)の化合物を製造する工程である。本工程は11107Bの3位の水酸基を選択的に保護することにより達成される。

3位の水酸基を選択的に保護する反応は、例えばトリエチルクロロシラン、ジエチルクロロイソプロピルシラン、クロロトリイソプロピルシランまたはt-ブチルクロロジメチルシラン等の使用量を制限し、塩基存在下、 -10°C ~ 40°C 、好ましくは 0°C ~室温にて行うことができる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しない不活性溶媒が望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピリドン、ヘキサメチルホスホリルアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられ、好ましくは例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。塩基としては、一般的な有機塩基が挙げられ、例えばイミダゾール、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(本明細書において用いる4-ジメチルアミノピリジンは同義である)、ピリジン、2,6-ルチジン、コリジン等の芳香族塩基、例えばN-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジ-iso-プロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチル

アミン、N-メチルモルホリン、1, 8-ビス (ジメチルアミノ) ナフタレン等の3級アミン、例えばジ-iso-ブチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の2級アミン、例えばメチルリチウム、ブチルリチウム等のアルキルリチウム、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属のアルコキシド等である。例えばt-ブチルジメチルシリル保護の場合は、t-ブチルクロロジメチルシランを1~4当量、好ましくは1.5~3当量、イミダゾールを2~5当量、好ましくは2~4当量用いて、N, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、室温にて反応を行うことにより3位の水酸基が選択的に保護された化合物を得ることができる。例えばトリエチルシリル保護の場合は、クロロトリエチルシランを1~2当量、好ましくは1.2~1.5当量、トリエチルアミン等の塩基を2~10当量、好ましくは3~5当量、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンを0.2~2当量、好ましくは0.3~0.6当量を用いて、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中の溶媒中、氷冷下で反応を行うことで3位の水酸基が選択的に保護された化合物を得ることができる。

第A2工程は、式(2a)の化合物を製造する工程である。本工程は、式(1a)の化合物中、21位の水酸基をエステル化することにより達成される。

エステル化反応としては、例えば酸無水物と塩基、酸ハロゲン化物と塩基、カルボン酸と縮合剤、カルボン酸とトリメチルシリルクロリド、あるいは光延反応等を挙げることができる。酸無水物としては、各種カルボン酸無水物が用いられるが、具体的には例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、安息香酸等からなる混合酸無水物、対称型酸無水物、さらに無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸等のような環状酸無水物等が挙げられる。酸ハロゲン化物としては、各種酸クロリド、酸ブロミド等が用いられるが、具体的には例えばアセチルクロリド、プロピオニルクロリド、ベンゾイルクロリド、ベンゾイルブロミド等が挙げられる。塩基としては、例えば前記の有機塩基の他に、無機塩基等が挙げられる。無機塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、例えば水素化カルシウム等の水素化アルカリ土類金属、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸

セシウム等のアルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸水素塩等が挙げられるが、好ましくは例えばイミダゾール、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、水素化ナトリウム等である。カルボン酸としては、各種カルボン酸が用いられるが、具体的には例えば酢酸、プロピオン酸等であり、縮合剤としては、例えばN, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、トリフルオロ酢酸無水物、カルボニルジイミダゾール、N, N-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等である。また光延反応ではトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートあるいはジイソプロピルアゾジカルボキシレートの存在下、各種カルボン酸を置換させることができる。反応に使用する酸無水物と塩基、酸ハロゲン化物と塩基、カルボン酸と縮合剤は、式(1a)の化合物に対して、それぞれ1~10当量および0.5~20当量、1~10当量および0.5~20当量、1~10当量および0.5~20当量、1~10当量および1~10当量、好ましくはそれぞれ1~5当量および0.5~10当量、1~5当量および0.5~10当量、1~10当量および1~10当量である。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられる。好ましい溶媒としては例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応時間は10分から30時間であり、好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり、好ましくは-10℃から50℃である。

第A3工程は、式(3a)の化合物を製造する工程である。本工程は、式(2a)の化合物中、6位の水酸基を保護することにより達成される。

保護基としては、例えば1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル-S, S-ジオキシド等を用いることができる。

1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4

ーメトキシテトラヒドロピラニル、4ーメトキシテトラヒドロチオピラニル、4ーメトキシテトラヒドロチオピラニルーS、Sージオキシド等の水酸基の保護を有する化合物は、例えばエチルビニルエーテルあるいはジヒドロピラン等の相当するビニルエーテルと式(3a)の化合物とを、酸の存在下処理することにより合成できる。

使用する酸としては、例えば一般的なピリジニウム pートルエンスルホン酸(PPTS)、pートルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸、例えば塩化水素、硝酸、塩酸、硫酸等の無機酸であり、好ましくは、例えばピリジニウム pートルエンスルホン酸(PPTS)、pートルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しない前記の不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応時間は10分から5日であり、好ましくは1日から2日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度で、好ましくは室温である。反応に使用するビニルエーテルおよび酸は、式(3a)の化合物に対して、それぞれ1~100当量および0.05~2当量、好ましくはそれぞれ10~50当量および0.1~0.5当量である。

第A4工程は、式(4a)の化合物を製造する工程である。本工程は、式(3a)の化合物のアセトキシ基を不活性溶媒中、塩基で処理し水酸基へと変換することにより達成される。

使用される塩基は主に無機塩基であり、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、例えば水素化カルシウム等の水素化アルカリ土類金属、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸水素塩、例えばリチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tーブトキシド等の金属のアルコキシド等が挙げられる。有機塩基としては、例えばグアニジン、アンモニア、ヒドラジン等が挙げられる。

使用される不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、*t*-ブタノール等のアルコール系の溶媒や水であり、またこれらと前記不活性溶媒とを混合して用いることもできる。反応時間は10分から5日であり、好ましくは30分間から1日である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度で、好ましくは室温である。反応に使用する塩基は、式(3a)の化合物に対して、1~10当量、好ましくは2~5当量である。

第A5工程は、式(5a)の化合物を製造する工程である。本工程は、式(4a)の化合物中、7位の水酸基を塩基の存在下、クロロホルメート誘導体で処理することにより達成される。クロロホルメート誘導体としては4-ニトロフェニルクロロホルメート、フェニルクロロホルメート、4-クロロフェニルクロロホルメート、4-ブロモフェニルクロロホルメート、2,4-ジニトロフェニルクロロホルメート等が挙げられる。塩基としては、前記した有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばジイソプロピルエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウム等が用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応に使用するクロロホルメート誘導体および塩基は、式(4a)の化合物に対して、それぞれ1~10当量および1~20当量、好ましくはそれぞれ1~5当量および1~10当量である。また、必要に応じて0.2~2当量の4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンを加えることで反応の進行を促進させることが可能である。反応時間は10分から30時間であり、好ましくは1から10時間である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度であり、好ましくは -10°C から 50°C である。

第A6工程は、式(6a)の化合物を製造する工程である。本工程は、式(5a)の化合物の炭酸エステルを不活性溶媒中、塩基の存在下、アミンと、あるいはアミンのみで処理することにより達成される。

使用されるアミンとしては、例えばメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、オクチルアミン、デシルアミン、シクロプロピルアミン、シク

ロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、エチルメチルアミン、エチレンジアミン、1, 3-プロパンジアミン、1, 4-ブタンジアミン、N, N-ジメチルエチレンジアミン、N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N-ジメチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N-ジエチルエチレンジアミン、N, N-ジエチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N-ジエチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン、N, N, N'-トリメチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N, N'-トリメチル-1, 4-ブタンジアミン、N-エチル-N', N'-ジメチルエチレンジアミン、N-エチル-N', N'-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、N-エチル-N', N'-ジメチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N, N'-トリエチルエチレンジアミン、N, N, N'-トリエチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N, N'-トリエチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン、N, N-ジエチル-N'-メチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N-ジエチル-N'-メチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N'-ジメチル-N-フェニルエチレンジアミン、N, N'-ジメチル-N-フェニル-1, 3-プロパンジアミン、N-ベンジル-N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N-ベンジル-N, N'-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキサイド、チオモルホリン-S, S-ジオキサイド、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、4-ヒドロキシピペリジン、4-メトキシピペリジン、1-メチルピペラジン、1-エチルピペラジン、1-プロピルピペラジン、1-ブチルピペラジン、1-イソプロピルピペラジン、1-シクロブチルピペラジン、1-シクロペンチルピペラジン、1-シクロヘキシルピペラジン、1-シクロヘプチルピペラジン、1-シクロオクチルピペラジン、1-(シクロプロピルメチル)ピペラジン、1-ベンジルピペラジン、1-メチルホモピペラジン、1-エチルホモピペラジン、1-(2-アミノエチル)ピロリジン、1-(2-(N-メチルアミノ)エチル)ピロリジン、1-(3-アミノプロピル)ピロリジン、1-(3-(N-メチルアミノ)プロピル)ピロリジン、1-(2-アミノエチル)ピペリジン、1-(2-(N-メチルアミノ)エチル)ピペリジ

ン)、1-(3-アミノプロピル)ピペリジン、1-(3-(N-メチルアミノ)プロピル)ピペリジン)、4-(2-アミノエチル)モルホリン、4-(2-(メチルアミノ)エチル)モルホリン)、4-(3-アミノプロピル)モルホリン、4-(3-(N-メチルアミノ)プロピル)モルホリン)、1-(2-アミノエチル)-4-メチルピペラジン、1-(3-アミノプロピル)-4-メチルピペラジン、1-(3-(N-メチルアミノ)プロピル)-4-メチルピペラジン、1-アミノ-4-メチルピペリジン、1-メチルアミノ-4-メチルピペリジン、1-エチル-4-(N-メチルアミノ)ピペリジン、1-メチルアミノ-4-プロピルピペリジン、1-ブチル-4-(N-メチルアミノ)ピペリジン、1-(N,N-ジメチルアミノ)ピペリジン、1-(N,N-ジエチルアミノ)ピペリジン、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン、3-アミノキヌクリジン、3-(N-メチルアミノ)キヌクリジン、アニリン、N-メチルアニリン、N,N-ジメチル-p-フェニレンジアミン、N,N-ジメチル-m-フェニレンジアミン、N,N,N'-トリメチル-p-フェニレンジアミン、N,N,N'-トリメチル-m-フェニレンジアミン、1-ナフチルアミン、2-ナフチルアミン、ベンジルアミン、N-メチルベンジルアミン、フェネチルアミン、N-メチルフェネチルアミン、2-ピコリルアミン、3-ピコリルアミン、4-ピコリルアミン、N-メチル-2-ピコリルアミン、N-メチル-3-ピコリルアミン、N-メチル-4-ピコリルアミン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、1,4-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン等が挙げられる。

塩基としては、前記した有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは、例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウム等が用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応に使用するアミンおよび塩基は、

式(5a)の化合物に対して、それぞれ1~10当量および2~20当量、好ましくはそれぞれ1.5~5当量および2~10当量である。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は、-78℃から加熱還流の温度であり、好ましくは-10℃から50℃である。

また式(6a)の化合物は、式(4a)の化合物を、不活性溶媒中、塩基および/または塩化第一銅の存在下、イソシアネートと処理することによっても達成される(第A7工程)。イソシアネートは特に限定されないが、例えばエチルイソシアネート、メチルイソシアネート、フェニルイソシアネート等である。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは、例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウム等が用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応に使用する塩基およびイソシアネートは、式(4a)の化合物に対して、それぞれ1~30当量、1~30当量、好ましくはそれぞれ2~15当量、2~15当量である。塩化第一銅を用いる場合は1~10当量、好ましくは2~6当量である。反応時間は10分から30時間であり、好ましくは1から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり、好ましくは-10℃から50℃である。

第A8工程は、式(7a)の化合物を製造する工程である。本工程は、式(6a)の化合物中、3位および6位水酸基の保護基の脱保護をすることにより達成される。水酸基の保護基を脱保護する反応は、有機合成化学でよく知られている方法で行われる。

例えば、1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル-S,S-ジオキシド、トリエチルシリル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、t-ブチルジメチルシリル等の各水酸基の脱保護は不活性溶媒中、酸処理することにより容易に行われる。酸と

しては前記したような有機酸、無機酸であり、好ましくは、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等があげられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、好ましくはメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒であり、またこれらと前記不活性溶媒を混合して用いることもできる。反応に使用する酸は、式(6a)の化合物に対して、0.5~5当量好ましくは1~3当量である。反応時間は10分から10日であり、好ましくは1日から4日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度で、好ましくは-10℃から50℃である。

また、式(1a)の化合物に対して第A5工程と第A6工程、または第A7工程を行うことで21位水酸基をウレタン構造に変換したのち、第A3工程、第A4工程、第A5工程、第A6工程および第A8工程を行うことで7位および21位とともにウレタン構造に変換した誘導体を合成することができる。さらにこのとき、お互いに異なるアミンをウレタン化に用いることで、互いに異なるウレタン構造を有する誘導体を合成することができる。

また、上述したA. ウレタン化に加えて、以下に説明するB. チオウレタン化、C. エーテル化、D. リン酸エステル化またはモノアミド硫酸エステル化、E. 硫酸エステル化またはアミド硫酸エステル化、F. ハロゲン化、G. スルホン酸エステル化、H. アミノ化を第A2工程または第A5工程および第A6工程に代えて行うことで、R7およびR21に種々の構造を有する(I)の化合物を合成することができる。

B. チオウレタン誘導体の製造法(チオウレタン化)

チオウレタン誘導体は、式(1a)の化合物または式(4a)の化合物を不活性溶媒中、塩基またはビス(トリブチルチン)オキサイドの存在下、イソチオシアネートまたはチオカルバモイルクロリドと処理することによって水酸基をチオウレタン化したのち、第A8工程に従って脱保護することにより合成される。

用いるイソチオシアネートは特に限定されないが、例えばエチルイソチオシアネート、メチルイソチオシアネート、フェニルイソチオシアネート、ベンジルイソチ

オシアネート、アリルイソチオシアネート等が挙げられる。用いるチオカルバモイルクロリドは特に限定されないが、例えばN, N-ジメチルチオカルバモイルクロリド、N-フェニル-N-メチルチオカルバモイルクロリド等が挙げられる。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウム等が用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン等が用いられる。反応に使用する塩基またはビス(トリブチルチン)オキサイドおよびイソチオシアネートまたはチオカルバモイルクロリドは、式(1a)の化合物または式(4a)の化合物に対して、それぞれ1~5当量および1~10当量、好ましくはそれぞれ1~3当量および2~5当量である。反応時間は10分から72時間であり好ましくは1から24時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から70℃である。

また、ウレタン誘導体の場合と同様に、7位および21位が共にチオウレタン構造の誘導体を合成することも可能である。

C. エーテル誘導体の製造法(エーテル化)

エーテル誘導体は、式(1a)の化合物または式(4a)の化合物の水酸基をアルキル化したのち、第A8工程に従って脱保護することにより合成される。

アルキル化は、塩基の存在下、式 R^m-X (ここにおいて、 R^m は置換基を有していてもよい C_{2-22} アルキル基または C_{3-22} 不飽和アルキル基、Xは脱離基を表す)で表されるアルキル化剤で処理することにより合成することができる。 R^m の具体例としては、例えばメチル基、エチル基、アリール基、プロパルギル基、ベンジル基等を挙げることができる。また、脱離基の具体例としては、例えばクロル基、ブロム基、ヨード基、トリフルオロメタンスルホニル基等を挙げることができる。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えば水素化ナトリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、8-ビス(N,

N-ジメチルアミノ) ナフタレン等が挙げられる。反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエン等が用いられる。反応に使用するアルキル化剤および塩基は、式(1a)の化合物または式(4a)の化合物に対して、それぞれ3~20当量および5~30当量、好ましくはそれぞれ3~5当量および5~10当量である。反応時間は10分から30時間であり、好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり、好ましくは-10℃から70℃である。

D. エステル誘導体の製造法(エステル化)

エステル誘導体は、式(1a)の化合物または式(4a)の化合物の水酸基をエステル化したのち、第A8工程に従って脱保護することにより合成される。

エステル化反応は、例えば酸無水物と塩基、酸ハロゲン化物と塩基、カルボン酸と縮合剤あるいは光延反応等により行われる。酸無水物としては各種カルボン酸無水物が用いられるが、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、安息香酸等からなる混合酸無水物、例えば対称型酸無水物、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸等の環状酸無水物等であり、好ましくは、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水安息香酸等である。酸ハロゲン化物としては、例えば各種酸クロリド、酸ブロミド等が用いられるが、好ましくは例えばアセチルクロリド、プロピオンクロリド、ベンゾイルクロリド、ベンゾイルブロミド等である。塩基としては、前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばイミダゾール、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン、水素化ナトリウム等である。カルボン酸としては、各種カルボン酸が用いられるが、好ましくは例えば酢酸、プロピオン酸等であり、縮合剤としては、好ましくは例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、トリフルオロ酢酸無水物、カルボニルジイミダゾール、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等である。また光延反応ではトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートあるいはジイソプロピルアゾジカルボキシレートの存在下、各種カルボン酸を置換させることができる。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、

原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応に使用する酸無水物と塩基、酸ハロゲン化物と塩基およびカルボン酸と縮合剤は、式(1a)の化合物または式(4a)の化合物に対して、1～10当量と3～20当量、1～10当量と3～20当量、1～20当量と1～20当量、好ましくは1～5当量と2～10当量、1～5当量と2～10当量、1～5当量と1～5当量である。また、必要に応じて0.2～2当量の4-ジメチルアミノピリジンを加えることで反応の進行を促進させることが可能である。反応時間は10分から30時間であり、好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり、好ましくは-10℃から50℃である。

E. リン酸エステルまたはアミドリリン酸エステル誘導体の製造法(リン酸エステル化またはモノアミドリリン酸エステル化)

リン酸エステル誘導体は、式(1a)の化合物または式(4a)の化合物の水酸基をリン酸エステル化したのち、第A8工程に従って脱保護することにより合成される。

リン酸エステル化反応としては、リン酸ハライドと塩基等により行われる。リン酸ハライドとしては各種のリン酸ハライドが用いられるが、例えばジアルコキシホスホリルクロリド、ジフェノキシホスホリルクロリド、アルコキシ(N, N-ジ置換アミノ)ホスホリルクロリド、アリルオキシ(N, N-ジ置換アミノ)ホスホリルクロリド、アルコキシ(N-置換アミノ)ホスホリルクロリド、アリルオキシ(N-置換アミノ)ホスホリルクロリド等が挙げられる。塩基としては、前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等である。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応に使用するリン酸ハライドおよび塩基は、式(1a)の化合物または式(4

a) の化合物に対して、それぞれ 1～10 当量および 2～20 当量、好ましくはそれぞれ 1～5 当量および 2～10 当量である。反応時間は 10 分から 72 時間であり、好ましくは 1 から 24 時間である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度であり、好ましくは -10°C から 50°C である。3 位または 6 位の置換基が水酸基の保護基の場合、当該水酸基の保護基を除去し、リン酸エステルまたはアミドリリン酸エステル誘導体を製造することができる。

F. 硫酸エステルまたはアミド硫酸エステル誘導体の製造法（硫酸エステル化またはアミド硫酸エステル化）

硫酸エステル誘導体またはアミド硫酸エステルは、式 (1 a) の化合物または式 (4 a) の化合物の水酸基を硫酸エステル化またはアミド硫酸エステル化したのち、第 A 8 工程に従って脱保護することにより合成される。

硫酸エステル化反応は、硫酸ハライドと塩基等により行われる。硫酸ハライドとしては、各種の硫酸ハライドが用いられるが、好ましくは、例えばアルコキシスルホンクロリド、N, N-ジ置換スルファモイルクロリド等である。塩基としては、前記した有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは、例えばピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等である。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒等が挙げられる。好ましい溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応に使用する硫酸ハライドおよび塩基は、式 (1 a) の化合物または式 (4 a) の化合物に対して、それぞれ 1～10 当量および 2～20 当量、好ましくはそれぞれ 1～5 当量および 2～10 当量である。反応時間は 10 分から 72 時間であり好ましくは 1 から 24 時間である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度であり好ましくは -10°C から 50°C である。

G. ハロゲン誘導体の製造法（ハロゲン化）

ハロゲン誘導体は、式 (1 a) の化合物または式 (4 a) の化合物の水酸基をハロゲン化したのち、第 A 8 工程に従って脱保護することにより合成される。

ハロゲン化反応は、例えばジエチルアミノサルファートリフルオリド (DAST) やトリフェニルホスフィンと塩基存在下、四臭化炭素、臭素、三臭化リン、ヨウ素や四塩化炭素と処理することで行うことができる。塩基としては、一般的な有機塩基および無機塩基が挙げられ、例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウム等が挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。中でもジエチルアミノサルファートリフルオリドによるフッ素化反応が好ましく、反応に使用するジエチルアミノサルファートリフルオリド (DAST) は、式 (1 a) の化合物または式 (4 a) の化合物に対して、それぞれ1~5当量、好ましくは1~3当量である。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

H. スルホン酸エステル誘導体の製造法 (スルホン酸エステル化)

スルホン酸エステル誘導体は、式 (1 a) の化合物または式 (4 a) の化合物の水酸基をスルホニル化したのち、第A8工程に従って脱保護することにより合成される。

スルホニル化反応は、塩基の存在下、例えばp-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド等のスルホニルクロリドを作用させることで行うことができる。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウム等が挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応に使用するスルホニルクロリドおよび塩基は、式 (1 a) の化合物または式 (4 a) の化合物に対して、それぞれ1~5当量および2~10当量、好ましくはそれぞれ1~3当量および2~6当量である。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

I. アミン誘導体の製造法

アミン誘導体は、式（1 a）の化合物または式（4 a）の化合物の水酸基をアミノ化したのち、第A 8工程に従って脱保護することにより合成される。

アミノ化は、式（1 a）の化合物または式（4 a）の化合物の水酸基を直接、あるいは脱離性のよい基に変換した後、アジド基に変換し、さらにアミンへと還元するか、または水酸基を脱離性のよい基に変換した後、アミノ化することにより達成することができる。

水酸基をアジドへと変換する場合は例えば1) ジフェニルホスフォルルアジド (DPPA)、ジエチルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィン、2) DPPAと1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン (DBU)、3) アジ化水素、ジエチルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィン、4) DPPA、テトラメチルアゾジカルボキサミド (TMAD) とトリブチルホスフィン、5) 塩基存在下アジ化ナトリウム等を使用することができる。塩基としては前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウム等が用いられる。また、パラジウム触媒存在下アジ化ナトリウムで処理することでアジドへと変換することも可能である。パラジウム触媒としては、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等が挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン等が挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度である。

アジドからアミンへの還元は、例えばトリフェニルホスフィン、水素化リチウムアルミニウム等を用いることで行うことができる。また、水素雰囲気下、パラジウム炭素、Lindlar 触媒等の触媒を用いることでアミンへの還元を行うこともできる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エタノール等が挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度である。

水酸基の脱離性のよい基への変換は、前記のハロゲン化またはスルホニル化に準

じて行うことができる。脱離性のよい基は、例えばクロル基、ブロム基、ヨード基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等である。次いで、この脱離基に変換した化合物を不活性溶媒中、塩基存在下アミンと処理することにより、水酸基をアミノ基または置換基を有しているアミノ基に変換した化合物を合成することができる。

使用されるアミンは例えば、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等が挙げられる。塩基としては前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウム等が用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく前記不活性溶媒が挙げられる。好ましくは例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

また、上記アミノ化によって得られた化合物のアミノ基に対し、有機合成化学でよく知られている方法および上述の方法により、アルキル化、アシル化、カルバモイル化、スルホニル化することにより、式(I)の化合物を製造することができる。以上に述べてきた、AないしIの反応と水酸基の保護と脱保護を適宜組み合わせることによって、式(I)の化合物を合成することができる。

反応終了後、各反応の目的物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合は、適宜濾去して溶媒を減圧留去することによって、または反応混合物を酢酸エチルのような有機溶媒で希釈しこれを水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば常法、例えばカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

次に、本発明の有用性を具体的に示すため、本発明の式(I)の化合物の代表化合物について、VEGF転写抑制活性、WiDrヒト大腸癌細胞に対する増殖抑制作用、固形癌増殖抑制作用および体重減少(急性毒性)ならびに水溶液中の安定性を測定

した。

試験例 1 VEGF の転写を抑制する化合物をスクリーニングするレポーター系の構築

VEGF プロモータからの転写を反映したレポーター系を作製するため、VEGF プロモータ配列をクローニングし、分泌型アルカリホスファターゼ (PLAP) ベクターに挿入してレポーターベクターを構築した。

ヒト VEGF のプロモータ領域を得るために、ファージライブラリーから VEGF ゲノムをクローニングした。VEGF cDNA (GenBank accession number:X62568) を基に、配列番号 1 および配列番号 2 に記載の配列の PCR プライマーをデザインし、PCR を行って約 340 bp のフラグメントを得た。これをプローブとしてヒトゲノムファージライブラリー (human genomic library、Clontech 社) をスクリーニングし、VEGF 5' フランキング領域約 5.4 kb を含む pUC18-VEGFA を得た。この pUC18-VEGFA を Kpn I/Nhe I で切断し、得られた約 2.3 kb の VEGF プロモーター領域を分泌型アルカリホスファターゼ (PLAP) レポーターベクター (後藤ら、Mol. Pharmacol., 49, 860-873, 1996) のマルチクローニングサイト Kpn I/Nhe I 間に挿入して、VEGF-PLAP ベクターを構築した。

10% ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM、SIGMA 社製) で培養した U251 細胞に、上記 VEGF-PLAP ベクターを導入し、1 mg/mL G418 (Merck 社) 存在下で培養し、G418 耐性の安定クローン (U251/1-8 細胞) を樹立した。

U251/1-8 細胞は、Minchenko らの報告 (Cell. Mol. Biol. Res., 40, 35-39, 1994) と同様低酸素下 (2% O₂ インキュベーター) で PLAP を培地中に分泌し、VEGF プロモータからの転写を反映したレポーター系であることが確認された。以下、このクローンをを用いて低酸素刺激で誘導される VEGF 産生を抑制する化合物のスクリーニングを行った。

試験例 2 7, 21 位修飾 11107B 誘導体の VEGF 転写抑制活性

血清中のアルカリホスファターゼの影響を除くため、U251/1-8 細胞を充分量の PBS (Phosphate buffered saline) で 2 回洗浄し、65℃、20 分間処理により血清中のアルカリホスファターゼを失活させた血清を 10% 含む DMEM 培地に希釈して 4×

10^4 cells/ $180 \mu\text{l}$ ずつ 96 ウェルプレートに播いた。

CO_2 インキュベーター (5 % CO_2) 下 37°C で一晩培養した後、3 倍系列で希釈した試験化合物を含む $20 \mu\text{l}$ の上記培養液を添加後、低酸素 (2% O_2) インキュベーターで 18 時間培養した。培養上清中の PLAP 活性は、 $50 \mu\text{l}$ の 0.28 M Na_2CO_3 - NaHCO_3 緩衝液 (pH 10.0, 8.0 mM MgSO_4) に $10 \mu\text{l}$ の培養上清を添加し、最後に $50 \mu\text{l}$ のアルカリホスファターゼ基質 (ルミステイン、株式会社ゲノムサイエンス) を添加した。1 時間の反応後、PLAP 活性をマイクロプレートリーダー (パーキンエルマー社) で化学発光を検出してアルカリホスファターゼ活性を測定した。通常酸素下での PLAP 活性を 0 %、低酸素下処理したときの細胞の PLAP 活性を 100 % とし、PLAP 活性を 50 % 抑制する濃度を PLAP の IC_{50} 値とした。式 (I) の化合物について、 IC_{50} 値を求め、代表的化合物の IC_{50} 値を、表 2 に示した。式 (I) の化合物は強い VEGF 転写抑制活性を示した。

(表 1)

実施例	VEGF 転写抑制活性 (IC_{50} : nM)
1	20.7
2	4.2
3	11.8

試験例 3 WiDr ヒト大腸癌細胞に対する増殖抑制作用

10% ウシ胎児血清、ペニシリン (100 単位/mL)、ストレプトマイシン ($100 \mu\text{g}/\text{mL}$) を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM、SIGMA 社製) で培養した WiDr ヒト大腸癌細胞を、 2×10^3 cells/well ずつ 96 ウェルプレートに播いた。 CO_2 インキュベーターで一晩培養した後、3 倍希釈系列の試験化合物を含む $20 \mu\text{l}$ の上記培養液を添加して培養した。3 日後 $50 \mu\text{l}$ の 3.3 mg/mL の MTT 溶液を加え、更に 1 時間培養した後、生細胞によって還元され生成したホルマザンを $100 \mu\text{l}$ DMSO で抽出して吸光度 (A_{540}/A_{660}) を測定して、生細胞数の指標とした。

式 (I) の化合物について、WiDr ヒト大腸癌細胞の増殖を 50% 抑制する濃度 (IC_{50} 値) を求めた。代表的化合物の IC_{50} 値を、表 2 に示した。式 (I) の化合物は強い WiDr ヒト大腸癌細胞増殖抑制作用を示した。

(表 2)

実施例	WiDr ヒト大腸癌細胞増殖抑制活性 (IC ₅₀ : nM)
1	5.9
2	2.4
3	4.8

上記の薬理試験例から明らかなように、本発明の式 (I) の化合物は、遺伝子発現を変化させることにより、特に VEGF 産生を抑制することから、例えば癌治療剤、特に固形癌治療剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血腫治療剤としての利用が期待される。さらに、試験例 4 の毒性試験で明らかなように、被検マウスの著しい体重減少を伴わない用量で WiDr ヒト大腸癌細胞に対する増殖抑制作用効果が見られることから、式 (I) の化合物は、安全性の高い化合物である。したがって、遺伝子発現制御が有効な疾患、VEGF 産生抑制作用が有効な疾患および血管新生阻害作用が有効な疾患に対しては、予防・治療剤として有効である。「予防・治療」とは、予防もしくは治療又はそれらの両方を示す。本発明の式 (I) の化合物は、より具体的には、抗癌剤として、特に固形腫瘍に対する抗癌剤・癌転移抑制剤として有効である。固形腫瘍としては、例えば膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、皮膚癌、肝癌、子宮癌、子宮頸癌、膀胱癌、甲状腺癌、精巣腫瘍、絨毛癌、骨肉腫、軟部組織肉腫、及び卵巣癌が挙げられ、特に大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、頭頸部癌、卵巣癌等の癌が好ましい。また、白血病に対する抗がん剤としても有効である。さらに、血管腫治療剤としても有効である。また VEGF 産生阻害作用に基づく、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血管腫治療剤として有効である。これ以外にも、変形性関節炎、乾せん、遅延性過敏反応からなる炎症性疾患、アテローム性動脈硬化症に対する治療剤としても有効である。

該化合物を、注射剤として調製する場合は、主薬に必要により pH 調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、関節内、静脈内用注射剤とする。

該化合物を各種疾患治療・予防剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤等として経口的に投与してもよいし、また噴霧剤、坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。投与量は症状の程度、年

齡、肝疾患の種類等により著しく異なるが、通常成人1日当たり約 1mg~100mg を1日1~数回にわけて投与する。

製剤化の際は通常の製剤担体を用い、常法により製造する。すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等とする。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

実施例

以下に、実施例および参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

なお、以下に実施例の化学式において、使用される略号を示す。

A c : アセチル基

B z : ベンゾイル基

E E : 1-エトキシエチル基

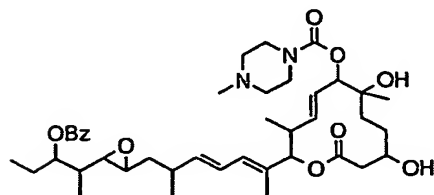
M e : メチル基

M s : メタンスルホニル基

T E S : トリエチルシリル基

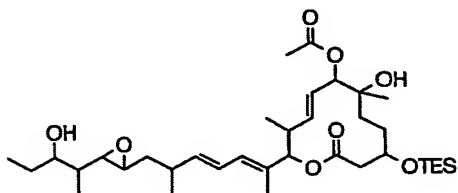
T s : p-トルエンスルホニル基

実施例1 (8E, 12E, 14E)-21-ベンゾイロキシ-3, 6-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物1)



(実施例1-1工程)

(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-3-トリエチルシロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



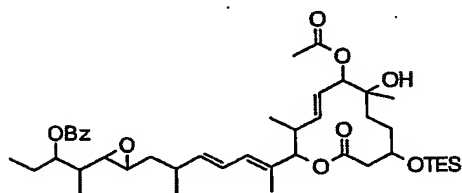
(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド; 11107B (参考例1の化合物) (1.0 g, 1.86 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.94 mL, 6.74 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (117 mg, 0.96 mmol) を添加後0℃に冷却した。この溶液にクロロトリエチルシラン (0.4 mL) をゆっくり添加し、反応溶液を0℃にて2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、精製水 (10 mL) で3回および飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後、濾過し濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63-200 μm; ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 → 1:1) にて精製し、標記化合物 (977 mg, 1.50 mmol, 80.6%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.63 (6H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 0.88 (3H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.14-1.22 (1H, m), 1.16 (3H, s), 1.27-1.55 (6H, m), 1.58-1.71 (2H, m), 1.72 (3H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J=4.8, 13.6\text{ Hz}$), 2.

4.1–2.60 (3H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.50 (1H, dt, $J=4.8, 8.1$ Hz), 3.88–3.95 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.4$ Hz), 5.65 (1H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz); ESI-MS m/z 651 ($M+H$)⁺, 673 ($M+Na$)⁺.

(実施例1–2工程)

(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–ベンゾイロキシ–6–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–3–トリエチルシロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド

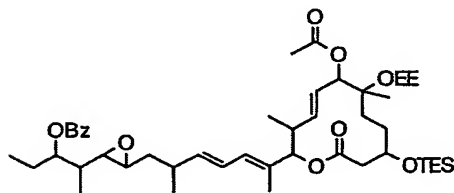


(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–6, 21–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–3–トリエチルシロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (101mg, 156 μ mol) を塩化メチレン (1mL) に溶解し、4–ジメチルアミノピリジン (59.7mg, 48.9 μ mol) を添加し0℃に冷却した。この溶液に塩化ベンゾイル (28.0 μ L, 241.0 μ mol) を添加し室温で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (20mL) で希釈し、精製水 (4mL) で2回および飽和食塩水 (4mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63–200 μ m; ヘキサン：酢酸エチル=5：1→4：1) にて精製し、標記化合物 (107mg, 142 μ mol, 91.0%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.63 (6H, q, $J=8.1\text{Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.16 (3H, s), 1.28–1.51 (4H, m), 1.53–1.82 (5H, m), 1.71 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.35–2.48 (3H, m), 2.37 (1H, dd, $J=4.4, 13.6\text{Hz}$), 2.50 (1H, dd, $J=3.3, 13.6\text{Hz}$), 2.50–2.58 (1H, m), 2.60 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.87–3.93 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.18 (1H, dt, $J=5.5, 7.7\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$), 7.46–7.52 (2H, m), 7.58–7.64 (1H, m), 7.98–8.04 (2H, m); ESI-MS m/z 777 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例1–3工程)

(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–ベンゾイロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルー3–トリエチルシロキシ–18, 19–エボキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド



(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–ベンゾイロキシ–6–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルー3–トリエチルシロキシ–

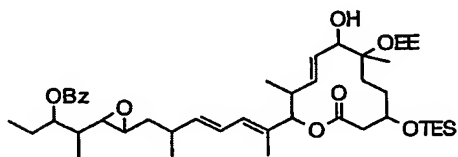
18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (95.6 mg, 127 μmol) を塩化メチレン (2 mL) に溶解し、エチルビニルエーテル (200 μL , 2.09 mmol) および p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (3.2 mg, 12.7 μmol) を室温に加え、反応溶液を同温にて 14.5 時間攪拌した。この反応溶液にさらにエチルビニルエーテル (200 μL , 2.09 mmol) および p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (2.5 mg, 9.9 μmol) を室温に加え、反応溶液を同温にて 7.5 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、精製水 (6 mL) で 2 回および飽和食塩水 (6 mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63-200 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、標記化合物 (89.1 mg, 108 μmol , 85.1%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.61 (6H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 0.977 (9H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 0.984 (3H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.28 (3H, s), 1.30 (1.2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.33 (1.8H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.33-1.83 (9H, m), 1.71 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.37 (1H, dd, $J=4.4, 13.9\text{ Hz}$), 2.37-2.45 (1.6H, m), 2.49 (1H, dd, $J=4.4, 13.9\text{ Hz}$), 2.49-2.58 (0.4H, m), 2.60 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 3.54 (1.2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.63 (0.8H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.88-3.95 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 5.04-5.10 (0.4H, m), 5.13-5.21 (1.6H, m), 5.55 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{ Hz}$), 5.57 (1H, d, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$), 5.71 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.$

4 Hz), 5.75 (0.4 H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 6.06 (1 H, d, $J=11.0$ Hz), 6.28 (1 H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz), 7.45–7.52 (2 H, m), 7.59–7.64 (1 H, m), 7.98–8.05 (2 H, m); ESI-MS m/z 849 ($M+Na$)⁺.

(実施例1–4工程)

(8E, 12E, 14E)–21–ベンゾイロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–7–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–3–トリエチルシロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド



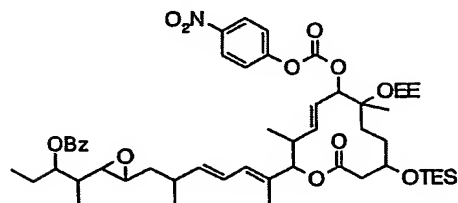
(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–ベンゾイロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–3–トリエチルシロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (89.1 mg, 108 μ mol) をメタノール (3 mL) に溶解し、0℃ に冷却し、反応溶液に炭酸カリウム (30.2 mg, 219 μ mol) を加えた。室温まで昇温し、反応溶液を同温で3.5時間攪拌した。この反応溶液に酢酸 (12.3 μ L, 215 μ mol) を加えた後濃縮した。濃縮物を酢酸エチル (30 mL) に懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (6 mL)、精製水 (6 mL) で2回および飽和食塩水 (6 mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63–200 μ m; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、標記化合物 (60.9 mg, 77.6 μ mol, 72.1%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.62 (6 H, q, $J=8.1$ Hz), 0.90 (3 H, d, $J=7.0$ Hz), 0.92 (3 H, t, $J=7.3$ Hz), 0.98 (9 H, t, $J=7.3$ Hz), 0.

9.9 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.02 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.17 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.29–1.69 (10H, m), 1.34 (1.8H, s), 1.36 (1.2H, s), 1.72 (3H, s), 1.72–1.84 (2H, m), 2.36 (1H, dd, $J=4.8, 13.6$ Hz), 2.36–2.59 (3H, m), 2.60 (1H, dd, $J=1.8, 7.7$ Hz), 2.74 (1H, dt, $J=1.8, 5.9$ Hz), 3.56 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.60 (0.4H, q, $J=9.5$ Hz), 3.67 (0.6H, q, $J=9.5$ Hz), 3.85–3.93 (1H, m), 4.83–4.92 (1H, overlapped with H_2O), 4.98 (0.4H, q, $J=5.1$ Hz), 5.12–5.21 (1.6H, m), 5.36 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz), 5.57 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5.72 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.77 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 6.05 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz), 7.48–7.52 (2H, m), 7.59–7.66 (1H, m), 7.99–8.03 (2H, m); ESI-MS m/z 807 ($M+Na$)⁺.

(実施例 1–5 工程)

(8E, 12E, 14E)–21–ベンゾイロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(4–ニトロフェノキシ)カルボキシ–3–トリエチルシロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド



(8E, 12E, 14E)–21–ベンゾイロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–7–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–3–トリエチルシロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11

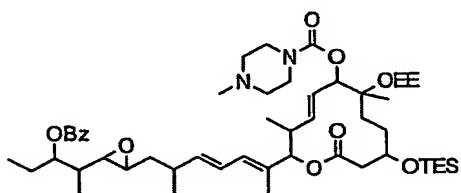
ーオリド (57.1 mg, 72.7 μmol) を塩化メチレン (0.5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (51.0 μL , 366 μmol) およびジメチルアミノピリジン (4.9 mg, 40.1 μmol) を加え、反応溶液を 0℃ に冷却した。この溶液に 4-ニトロフェニルクロロホルメート (45.0 mg, 223 μmol) の塩化メチレン溶液 (0.5 mL) を加え、反応溶液を室温に昇温し 5 時間撹拌した。さらにこの反応溶液に 4-ニトロフェニルクロロホルメート (17.8 mg, 88.3 μmol) を加え、同温にて 2 時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)、精製水 (10 mL) で 2 回および飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63–200 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製し、標記化合物 (106.6 mg) を混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.63 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.980 (9H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.983 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.17 (1.2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.18 (1.8H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.19–1.73 (7H, m), 1.29 (1.8H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 1.32 (1.2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 1.41 (1.8H, s), 1.42 (1.8H, s), 1.73 (3H, s), 1.73–1.8 (2H, m), 2.36–2.68 (4H, m), 2.60 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 3.54 (1.2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.62 (0.8H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.88–3.96 (1H, m), 4.89–4.95 (2H, m), 5.08–5.13 (1H, m), 5.18 (1H, dt, $J=5.1, 7.7\text{ Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$), 5.68 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{ Hz}$), 5.81 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 5.85 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 6.07 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$)

z), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz), 7.42–7.52 (4H, m), 7.59–7.65 (1H, m), 7.99–8.03 (2H, m), 8.29–8.33 (2H, m); ESI-MS m/z 752 ($M+N$ a)⁺.

(実施例1–6工程)

(8E, 12E, 14E)–21–ベンゾイロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4–メチルピペラジーン–1–イル)カルボニル)オキシ–3–トリエチルシロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド

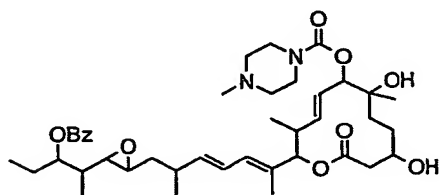


(8E, 12E, 14E)–21–ベンゾイロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(4–ニトロフェノキシ)カルボキシ–3–トリエチルシロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (98.4mg) をテトラヒドロフラン (1mL) に溶解し、0℃に冷却後メチルピペラジン (12.5 μ L, 113 μ mol) を加え、反応溶液を3時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia, NH Silica gel, 100 μ m; ヘキサン：酢酸エチル=10：1→5：1) にて精製し、標記化合物 (55.9mg, 61.3 μ mol, 91.4%, 2工程) を無色油状物として得た。
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.62 (6H, q, $J=8.1$ Hz), 0.88 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.975 (9H, t, $J=8.1$ Hz), 0.982 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 1.02 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.15 (1.2H, t, $J=7.0$ Hz), 1.17 (1.8H, t, $J=7.0$ Hz), 1.25–1.73 (9H, m), 1.287 (1.8H, s), 1.

2.92 (1.2H, s), 1.30 (1.8H, d, $J=5.1$ Hz), 1.31 (1.2H, d, $J=5.1$ Hz), 1.71 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.34–2.59 (8H, m), 2.59 (1H, dd, $J=2.2, 7.7$ Hz), 2.73 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.44–3.65 (6H, m), 3.88–3.95 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 4.95 (0.4H, d, $J=9.5$ Hz), 4.96 (0.6H, d, $J=9.5$ Hz), 5.04 (0.4H, q, $J=5.1$ Hz), 5.12 (0.6H, q, $J=5.1$ Hz), 5.18 (1H, dt, $J=5.1, 7.0$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.57 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 6.06 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz), 7.45–7.52 (2H, m), 7.58–7.64 (1H, m), 7.98–8.04 (2H, m); ESI-MS m/z 711 ($M+H$)⁺.

(実施例1–7工程)

(8E, 12E, 14E)–21–ベンゾイロキシ–3, 6–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4–メチルピペラジーン–1–イル)カルボニル)オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物1)

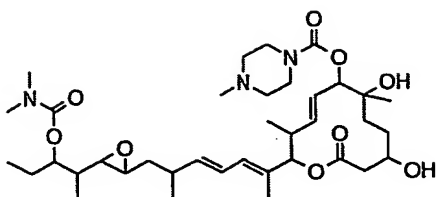


(8E, 12E, 14E)–21–ベンゾイロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4–メチルピペラジーン–1–イル)カルボニル)オキシ–3–トリエチルシロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (19.7mg, 21.6 μ mol) をメタノール (1mL) に溶解し、反応溶液にp–トルエンスルホン酸ピリジニウム (12.2mg, 48.5 μ mol) を室温に加え、反応溶液を同

温にて5.5時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、酢酸エチル(30mL)に懸濁した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(6mL)、精製水(6mL)で2回および飽和食塩水(6mL)で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物を薄層クロマトグラフィー(Fuji Silysia, NH Silica gel Plate, クロロホルム:メタノール=40:1)にて精製し、標記化合物(14.3mg, 19.7 μ mol, 91.2%)を無色油状物として得た。

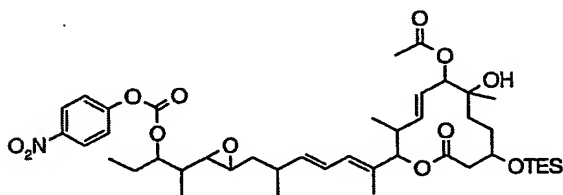
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.31–1.43 (3H, m), 1.53–1.70 (4H, m), 1.72 (3H, s), 1.72–1.84 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.34–2.45 (5H, m), 2.51 (2H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 2.51–2.60 (1H, m), 2.60 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.38–3.72 (4H, m), 3.73–3.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.18 (1H, dt, $J=5.1, 7.3\text{Hz}$), 5.57 (2H, dd, $J=9.5, 15.4\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.5, 15.4\text{Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=10.6, 15.4\text{Hz}$), 7.45–7.52 (2H, m), 7.59–7.64 (1H, m), 7.99–8.04 (2H, m); ESI-MS m/z 725 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

実施例2 (8E, 12E, 14E)–21–(N, N–ジメチルカルバモイロキシ)–3, 6–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4–メチルピペラジン–1–イル)カルボニル)オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド(化合物2)



(実施例 2-1 工程)

(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-(4-ニトロフェノキシ)カルボキシ-3-トリエチルシロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

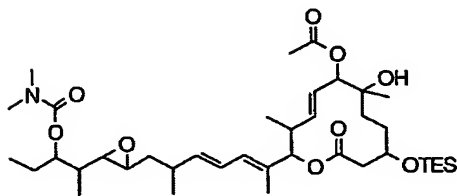


(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-3-トリエチルシロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (201mg, 309 μmol) を塩化メチレン (2mL) に溶解し、反応溶液にトリエチルアミン (220 μL , 1.58mmol) およびジメチルアミノピリジン (17.0mg, 139 μmol) を加え、反応溶液を 0℃ に冷却した。この溶液に 4-ニトロフェニルクロロホルメート (125mg, 620 μmol) の塩化メチレン溶液 (2mL) を加え、反応溶液を室温に昇温した後、5時間攪拌し、さらに 4-ニトロフェニルクロロホルメート (50.0mg, 248 μmol) を反応溶液に加え、反応溶液を室温にて 2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (30mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (6mL)、精製水 (6mL) で 2回および飽和食塩水 (6mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63-200 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 \rightarrow 3:1) にて精製し、標記化合物 (246mg, 302 μmol , 97.6%) を無色油状物として得た。

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.63 (6H, q, $J=8.1\text{Hz}$), 0.81 (3H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 0.93–1.02 (15H, m), 1.12 (3H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 1.16 (3H, s), 1.28–1.38 (1H, m), 1.40–1.51 (3H, m), 1.55–1.81 (5H, m), 1.72 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.37 (1H, dd, $J=4.8, 13.6\text{Hz}$), 2.41–2.60 (3H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.78 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.88–3.94 (1H, m), 4.81–4.90 (1H, overlapped with H_2O), 4.90 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$), 7.43–7.48 (2H, m), 8.28–8.33 (2H, m); ESI-MS m/z 838 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例2-2工程)

(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–(N, N–ジメチルカルバモイロキシ)–6–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–3–トリエチルシロキシ–18, 19–エボキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド



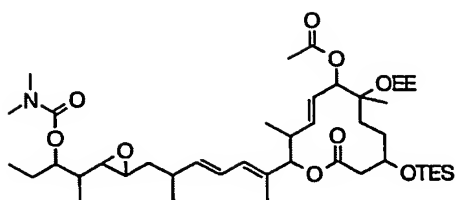
(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–6–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–21–(4–ニトロフェノキシ)カルボキシ–3–トリエチルシロキシ–18, 19–エボキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (120mg, 147 μmol) をテトラヒドロフラン (2mL) に

溶解し、0℃に冷却後ジメチルアミン（2M テトラヒドロフラン溶液，111μL，221μmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（MERCK Silica gel 60，63-200μm；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→2：1）にて精製し、標記化合物（89.0mg，123μmol，83.6%）を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.63 (6H, q, J=7.7Hz), 0.869 (3H, d, J=7.3Hz), 0.871 (3H, d, J=5.5Hz), 0.90 (3H, t, J=7.0Hz), 0.98 (9H, t, J=7.7Hz), 1.07 (3H, d, J=7.0Hz), 1.16 (3H, s), 1.27-1.53 (5H, m), 1.54-1.70 (4H, m), 1.72 (3H, d, J=1.1Hz), 2.05 (3H, s), 2.38 (1H, dd, J=3.3, 13.6Hz), 2.40-2.51 (1H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 2.51 (1H, dd, J=3.3, 13.6Hz), 2.56 (1H, dd, J=2.2, 7.7Hz), 2.71 (1H, dt, J=2.2, 5.9Hz), 2.90 (3H, brs), 2.92 (3H, brs), 3.88-3.95 (1H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=10.6Hz), 5.01 (1H, d, J=9.5Hz), 5.56 (1H, dd, J=9.9, 15.0Hz), 5.65 (1H, dd, J=8.4, 15.0Hz), 5.69 (1H, dd, J=9.9, 15.0Hz), 6.09 (1H, d, J=11.0Hz), 6.31 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 744 (M+Na)⁺.

(実施例2-3工程)

(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-21-(N,N-ジメチルカルバモイロキシ)-6-(1-エトキシエトキシ)-6,10,12,16,20-ペンタメチルー3-トリエチルシロキシ-1,8,19-エポキシトリコサー-8,12,14-トリエン-11-オリド



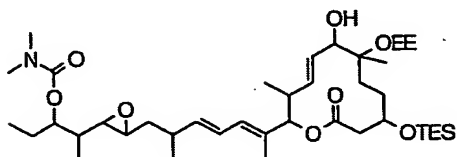
実施例 1 - 3 工程と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.63 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.886 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.894 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.28 (3H, s), 1.30 (1.2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.33 (1.8H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.39-1.72 (9H, m), 1.73 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J=4.4, 13.6\text{ Hz}$), 2.38-2.60 (3H, m), 2.56 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 2.90 (3H, brs), 2.92 (3H, brs), 3.54 (1.2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.63 (0.8H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.88-3.96 (1H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 5.03 (0.6H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 5.05 (0.4H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 5.06 (0.6H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.17 (0.4H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$), 5.71 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 5.75 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 816 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例 2 - 4 工程)

(8E, 12E, 14E) - 21 - (N, N-ジメチルカルバモイロキシ) - 6 - (1-エトキシエトキシ) - 7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペン

タメチルー 3-トリエチルシロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12,
14-トリエン-11-オリド



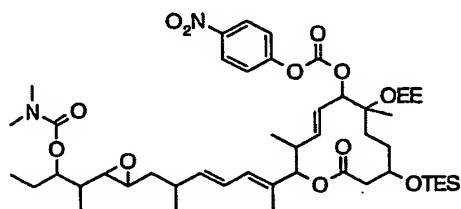
実施例 1-4 工程と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.63 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 0.897 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.898 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.30 (1.2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.31 (1.8H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.33 (1.8H, s), 1.36 (1.2H, s), 1.38-1.70 (9H, m), 1.73 (3H, s), 2.33-2.59 (4H, m), 2.56 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 2.90 (3H, brs), 2.92 (3H, brs), 3.55 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.60 (0.4H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.67 (0.6H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.85-3.93 (1H, m), 4.73-4.78 (1H, m), 4.90 (0.4H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.91 (0.6H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.98 (0.4H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.15 (0.6H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.36 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{ Hz}$), 5.64 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$), 5.72 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 5.77 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.6, 15.0\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 774 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例 2-5 工程)

(8E, 12E, 14E)-21-(N, N-ジメチルカルバモイロキシ)-6-

(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチルー7-(4-ニトロフェノキシ)カルボキシー-3-トリエチルシロキシー-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

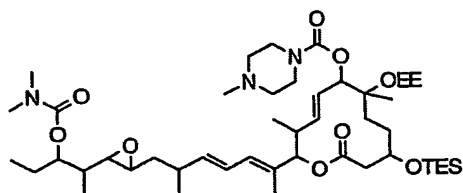


実施例1-5工程と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.64 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.91 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.99 (9H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.17 (1.2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.18 (1.8H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.29 (1.8H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.32 (1.2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.41 (1.8H, s), 1.42 (1.2H, s), 1.42-1.70 (9H, m), 1.74 (3H, s), 2.40 (1H, dd, $J=4.4, 13.6\text{ Hz}$), 2.40-2.57 (3H, m), 2.56 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 2.90 (3H, brs), 2.92 (3H, brs), 3.54 (1.2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.62 (0.8H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.89-3.98 (1H, m), 4.76 (1H, dt, $J=5.5, 7.3\text{ Hz}$), 4.91 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 5.08-5.13 (1H, m), 5.65 (1H, dd, $J=8.8, 15.0\text{ Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{ Hz}$), 5.81 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 5.86 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$), 7.42-7.49 (2H, m), 8.28-8.33 (2H, m); ESI-MS m/z 939 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例 2-6 工程)

(8E, 12E, 14E) - 21 - (N, N-ジメチルカルバモイロキシ) - 6 -
 (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-
 -メチルピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-3-トリエチルシロキシ-
 18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



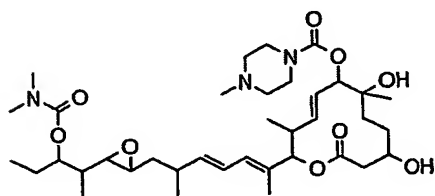
実施例 1-6 工程と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.
 63 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.
 89 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.
 98 (9H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.
 15 (1.2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.17 (1.8H, t, $J=7.0\text{ Hz}$),
 1.290 (1.8H, s), 1.291 (1.8H, d, $J=5.1\text{ Hz}$),
 1.311 (1.2H, s), 1.312 (1.2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.
 39-1.73 (9H, m), 1.73 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.
 36-2.60 (8H, m), 2.56 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$),
 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 2.90 (3H, brs),
 2.92 (3H, brs), 3.40-3.66 (6H, m), 3.88-3.9
 6 (1H, m), 4.75 (1H, dt, $J=5.5, 7.3\text{ Hz}$), 4.91 (1
 H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 4.94 (0.4H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 4.
 95 (0.6H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 5.04 (0.4H, q, $J=5.1\text{ Hz}$),
 5.12 (0.6H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{ Hz}$),
 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$),
 5.75 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{ Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$),
 6.31 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$) ; ESI

—MS m/z 878 ($M+Na$)⁺.

(実施例 2-7 工程)

(8E, 12E, 14E) - 21 - (N, N-ジメチルカルバモイロキシ) - 3, 6-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 2)

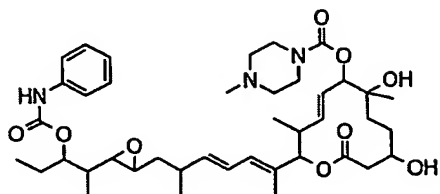


実施例 1-7 工程と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.90 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.07 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.20 (3H, s), 1.34-1.71 (9H, m), 1.74 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.48-2.62 (6H, m), 2.51 (2H, d, J=3.7 Hz), 2.56 (1H, dd, J=2.2, 7.7 Hz), 2.71 (1H, dt, J=2.2, 5.9 Hz), 2.90 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.38-3.70 (4H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.75 (1H, dt, J=5.5, 7.3 Hz), 4.92 (1H, d, J=9.9 Hz), 5.04 (1H, d, J=10.6 Hz), 5.56 (1H, dd, J=9.9, 15.0), 5.64 (1H, dd, J=8.4, 15.0 Hz), 5.71 (1H, dd, J=9.9, 15.0 Hz), 6.08 (1H, d, J=10.6 Hz), 6.31 (1H, dd, J=10.6, 15.0 Hz); ESI-MS m/z 692 ($M+H$)⁺.

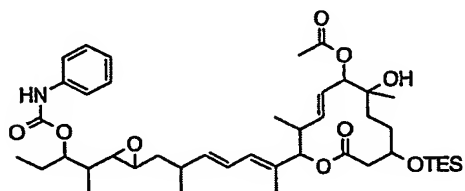
実施例 3 (8E, 12E, 14E) - 3, 6-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-21-(N-フェニルカルバモイロキシ)-18, 19-エポキシト

リコサー 8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 3)



(実施例 3-1 工程)

(8E, 12E, 14E)-7-acetoxy-6-hydroxy-6, 10, 12, 16, 20-pentamethyl-21-(N-phenylcarbamoyloxy)-3-triethylsiloxy-18, 19-epoxyliricos-8, 12, 14-trien-11-olide



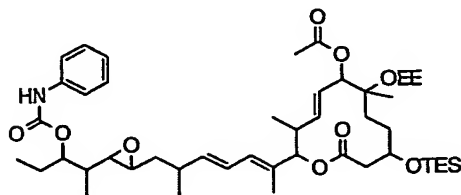
(8E, 12E, 14E)-7-acetoxy-6, 21-dihydroxy-6, 10, 12, 16, 20-pentamethyl-3-triethylsiloxy-18, 19-epoxyliricos-8, 12, 14-trien-11-olide (100 mg, 154 μmol) を塩化メチレン (2 mL) に溶解し、反応溶液にトリエチルアミン (64.2 μL , 461 μmol) およびフェニルイソシアネート (34.0 μL , 312 μmol) を加えた。反応溶液を室温で 25.5 時間攪拌したのち、反応溶液にさらにトリエチルアミン (200 μL , 1.43 mmol) およびフェニルイソシアネート (98.0 μL , 900 μmol) を加え、反応溶液を室温で 6 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (6 mL)、精製水 (6 mL) で 2 回および飽和食塩水 (6 mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63-200 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 \rightarrow 3:1) および薄層クロマトグラフィー (MERCK 60 F254, 0.5 mm, トルエン: アセトン = 5:1) にて

精製し標記化合物 (54.0mg, 70.1 μ mol, 45.6%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) :
 0.62 (6H, q, $J=8.1\text{Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.16 (3H, s), 1.27-1.73 (9H, m), 1.71 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.37 (1H, dd, $J=4.8, 13.6\text{Hz}$), 2.37-2.48 (1H, m), 2.50 (1H, dd, $J=3.3, 13.6\text{Hz}$), 2.50-2.59 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.84 (1H, m), 4.81-4.92 (2H, overlapped with H_2O), 5.01 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 6.07 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$), 6.97-7.02 (1H, m), 7.23-7.18 (2H, m), 7.38-7.48 (2H, m); ESI-M S m/z 792 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例3-2工程)

(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-6-(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-(N-フェニルカルバモイロキシ)-3-トリエチルシロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

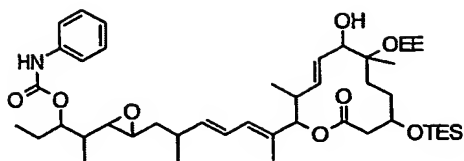


実施例 1 - 3 工程と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.62 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.28 (3H, s), 1.30 (1.2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.33 (1.8H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.40-1.63 (6H, m), 1.65-1.71 (3H, m), 1.71 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.37 (1H, dd, $J=4.4, 13.9\text{ Hz}$), 2.37-2.58 (2H, m), 2.49 (1H, dd, $J=2.9, 13.9\text{ Hz}$), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 7.3\text{ Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 3.54 (1.2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.63 (0.8H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.84-3.93 (1H, m), 4.80-4.92 (2H, overlapped with H_2O), 5.02 (0.4H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 5.05 (0.6H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 5.06 (0.4H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.18 (0.6H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=9.9, 15.8\text{ Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$), 5.71 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.8\text{ Hz}$), 5.75 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.8\text{ Hz}$), 6.07 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=10.6, 15.0\text{ Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=7.3, 7.3\text{ Hz}$), 7.26 (2H, dd, $J=7.3, 8.1\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$) ; ESI-MS m/z 864 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例 3 - 3 工程)

(8E, 12E, 14E) - 6 - (1-エトキシエトキシ) - 7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-(N-フェニルカルバモイロキシ) - 3-トリエチルシロキシ-18, 19-エボキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



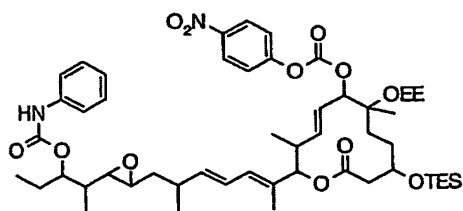
実施例 1-4 工程と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.62 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.17 (1.2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.18 (1.8H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.30 (1.8H, s), 1.31 (1.2H, s), 1.33 (3H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 1.38-1.71 (9H, m), 1.71 (3H, s), 2.33-2.60 (4H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 7.3\text{ Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 3.53-3.65 (2H, m), 3.60 (0.4H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.67 (0.6H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.83-3.92 (1H, m), 4.82-4.91 (2H, overlapped with H_2O), 4.98 (0.4H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.15 (0.6H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.36 (1H, dd, $J=9.5, 15.0\text{ Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$), 5.72 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.0\text{ Hz}$), 5.77 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.0\text{ Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=7.3, 7.3\text{ Hz}$), 7.26 (2H, dd, $J=7.3, 8.1\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 822 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例 3-4 工程)

(8E, 12E, 14E)-6-(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(4-ニトロフェノキシ)カルボキシ-21-(N

ーフェニルカルバモイロキシ) - 3-トリエチルシロキシ-18, 19-エポキシ
トリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

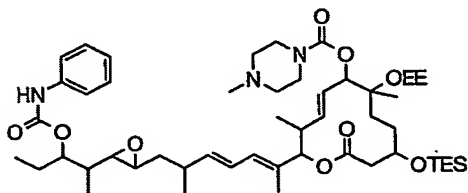


実施例1-5工程と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.63 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.17 (1.2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.18 (1.8H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.29 (1.8H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.32 (1.2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.41 (1.8H, s), 1.42 (1.2H, s), 1.41-1.73 (9H, m), 1.73 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J=4.4, 13.9\text{ Hz}$), 2.38-2.64 (3H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 3.54 (1.2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.62 (0.8H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.88-3.96 (1H, m), 4.83-4.93 (3H, overlapped with H_2O), 5.08-5.13 (1H, m), 5.61 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$), 5.68 (1H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 5.81 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 5.85 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=7.3, 7.3\text{ Hz}$), 7.25 (2H, dd, $J=7.3, 7.7\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.43-7.49 (2H, m), 8.31 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 987 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例 3-5 工程)

(8E, 12E, 14E) - 6 - (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-21-(N-フェニルカルバモイロキシ)-3-トリエチルシロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



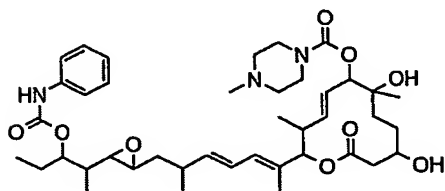
実施例 1-6 工程と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.62 (6H, q, $J=8.1\text{Hz}$), 0.88 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 0.96 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.17 (1.2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.18 (1.8H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.28 (1.8H, s), 1.29 (1.2H, s), 1.308 (1.2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 1.314 (1.8H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 1.41-1.72 (9H, m), 1.72 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34-2.60 (8H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 7.3\text{Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.46-3.61 (6H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 4.83-4.91 (2H, overlapped with H_2O), 4.94 (0.4H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 4.95 (0.6H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.04 (0.4H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 5.12 (0.6H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.5, 15.4\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=8.8, 15.4\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.5, 15.4\text{Hz}$), 6.07 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=7.3, 7.3\text{Hz}$), 7.26 (2H, dd, $J=7.3,$

8.1 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz); ESI-MS m/z 926 (M+H)⁺.

(実施例3-6工程)

(8E, 12E, 14E)-3,6-ジヒドロキシ-6,10,12,16,20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-21-(N-フェニルカルバモイロキシ)-18,19-エポキシトリコサ-8,12,14-トリエン-11-オリド (化合物3)



実施例1-7工程と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

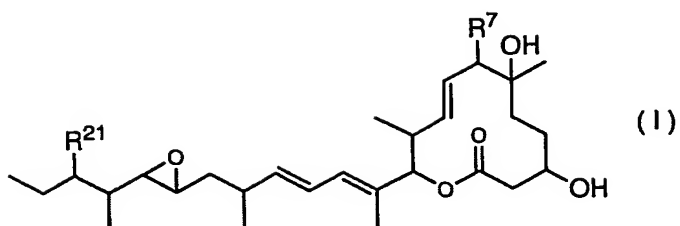
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.93 (3H, d, J=7.3 Hz), 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.04 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.20 (3H, s), 1.28-1.72 (9H, m), 1.72 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.51 (2H, d, J=3.7 Hz), 2.37-2.60 (6H, m), 2.64 (1H, dd, J=2.2, 7.3 Hz), 2.74 (1H, dt, J=2.2, 5.9 Hz), 3.42-3.69 (4H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 4.80-4.92 (1H, overlapped with H₂O), 4.92 (1H, d, J=9.5 Hz), 5.03 (1H, d, J=10.6 Hz), 5.56 (1H, dd, J=9.5, 15.4 Hz), 5.60 (1H, dd, J=8.4, 15.4 Hz), 5.70 (1H, dd, J=9.5, 15.4 Hz), 6.06 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.28 (1H, dd, J=11.0, 15.4 Hz), 7.00 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.26 (2H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz); ESI-MS m/z 740 (M+H)⁺.

産業上の利用の可能性

本発明によれば、本発明の式（I）の化合物は、遺伝子発現を変化させることにより、特に VEGF 産生を阻害して血管新生を阻害し、in vivo 固形腫瘍モデルにおいて優れた抗腫瘍効果を示す。さらには本発明の式（I）の化合物は水溶液中で安定であることから、例えば癌治療剤、特に固形癌治療剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血腫治療剤等を提供することができる。

請求の範囲

1. 式 (I)



[式中、 R^7 および R^{21} は、同一または異なって、

- 1) 置換基を有していても良い C_{2-22} アルコキシ基、
- 2) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、
- 4) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキルオキシ基、
- 5) $RC(=Y)-O-$ [ここにおいて、Y は、酸素原子または硫黄原子、R は、
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{2-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
 - k) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基、
 - l) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基または
 - m) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリールオキシ基を表す]

- 6) $R^{S1}R^{S2}R^{S3}SiO-$ [ここにおいて、 R^{S1} 、 R^{S2} および R^{S3} は、同一または異なる

って、

- a) C_{1-6} アルキル基または
- b) C_{6-14} アリール基を表す]、
- 7) ハロゲン原子、
- 8) $R^{N1}R^{N2}N-R^M$ —[ここにおいて、 R^M は、
 - a) 単結合、
 - b) $-CO-O-$ 、
 - c) $-SO_2-O-$ 、
 - d) $-CS-O-$ もしくは
 - e) $-CO-NR^{N3}$ —[ここにおいて、 R^{N3} は、水素原子または置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表す]（ただし、b) ないし e) は、左端の結合子が窒素原子と結合する）、

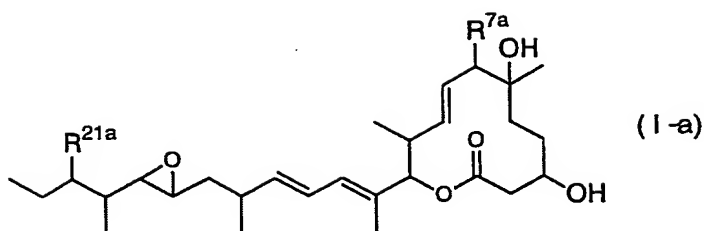
R^{N1} および R^{N2} は、同一または異なって、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-22} アシル基、
- e) 置換基を有していても良い芳香族 C_{7-15} アシル基、
- f) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- h) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- i) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキルスルホニル基、
- j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールスルホニル基、
- k) R^{N1} および R^{N2} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する3ないし14員環非芳香族複素環式基（該3ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）、
- l) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- m) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または

- n) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表す],
- 9) $R^{N4}SO_2-O-$ [ここにおいて、 R^{N4} は、
- a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - c) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
 - d) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
 - f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基、
 - g) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基または
 - h) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基を表す],
- 10) $(R^{N5}O)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N5} は、
- a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基または
 - f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す],
- 11) $(R^{N1}R^{N2}N)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N1} および R^{N2} は、前記定義に同じ]あるいは
- 12) $(R^{N1}R^{N2}N)(R^{N5}O)PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^{N5} は、前記定義に同じ]を表す]

で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

2. 式(I-a)



[式中、 R^{7a} および R^{21a} は、同一または異なって、

- 1) 置換基を有していても良い C_{2-22} アルコキシ基、
- 2) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、
- 4) $R^a C(=Y^a) - O -$ [ここにおいて、 Y^a は、酸素原子または硫黄原子、 R^a は、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{2-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- i) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基または
- k) 置換基を有していても良い3ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す]

- 5) $R^{aN1} R^{aN2} N - CO - O -$ [ここにおいて、 R^{aN1} および R^{aN2} は、同一または異なって、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、

- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) R^{aN1}およびR^{aN2}が一緒になって結合する窒素原子と共にする3ないし14員環非芳香族複素環式基（該3ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）、
 - h) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - i) 置換基を有していても良いC₃₋₁₄シクロアルキル基または
 - j) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]
- 6) R^{aN1}R^{aN2}N-SO₂-O-[ここにおいて、R^{aN1}およびR^{aN2}は、前記定義に同じ]、
- 7) R^{aN1}R^{aN2}N-CS-O-[ここにおいて、R^{aN1}およびR^{aN2}は、前記定義に同じ]、
- 8) R^{aN4}SO₂-O-[ここにおいて、R^{aN4}は、
- a) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - c) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - d) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - e) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基、
 - f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基、
 - g) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキルオキシ基または
 - h) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基を表す]、
- 9) (R^{aN5}O)₂PO-O-[ここにおいて、R^{aN5}は、
- a) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、

- e) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基または
 f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す]、

10) $(R^{aN1}R^{aN2}N)_2PO-O-[$ ここにおいて、 R^{aN1} および R^{aN2} は、前記定義に同じ]あるいは

11) $(R^{aN1}R^{aN2}N)(R^{aN5}O)PO-O-[$ ここにおいて、 R^{aN1} 、 R^{aN2} および R^{aN5} は、前記定義に同じ]

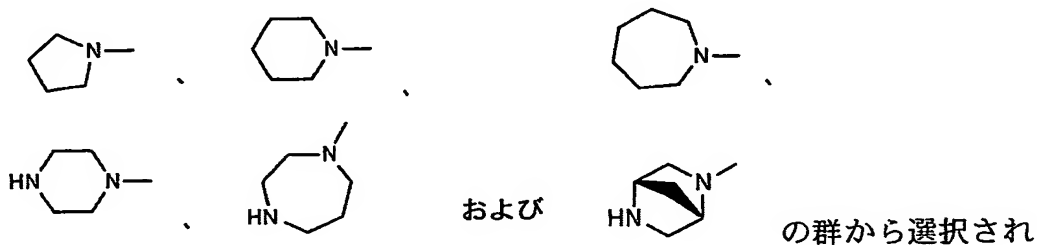
で表される請求項1記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

3. R^7 および/または R^{21} が、置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、 $RC(=Y)-O-[$ ここにおいて、 Y および R は、前記の定義に同じ]または $R^{N1}R^{N2}N-R^M-[$ ここにおいて、 R^M は、

- a) $-CO-O-$ もしくは
 b) $-CS-O-$ 、 R^{N1} および R^{N2} は、前記の定義に同じ(ただし、
 a) およびb)は、左端の結合子が窒素原子と結合する)]

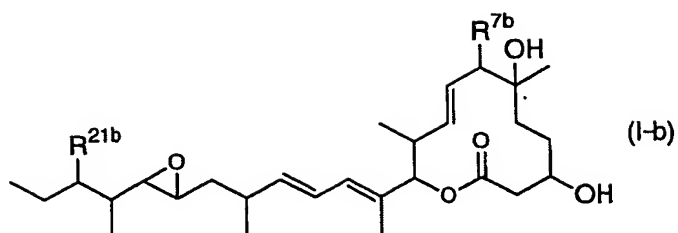
で表される請求項1記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

4. R^{N1} および R^{N2} は、同一または異なって、 C_{1-6} アルキル基または C_{6-14} アリール基であるか、結合する窒素原子と一緒に、



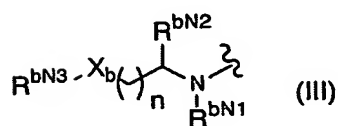
る非芳香族複素環基を形成するで表される請求項1記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

5. 式(I-b)



[式中、 R^{7b} および R^{21b} は、同一または異なって、置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、 $R^b - C(=Y^b) - O -$ [ここにおいて、 Y^b は、酸素原子または硫黄原子、 R^b は、同一または異なって、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{2-6} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- d) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、
- h) 式 (III)



[式中、

A) n は、0 ないし 4 の整数、

X_b は、

- i) $-CHR^{bN4}-$ 、
- ii) $-NR^{bN5}-$ 、
- iii) $-O-$ 、
- iv) $-S-$ 、
- v) $-SO-$ または
- vi) $-SO_2-$ 、

R^{bN1} は、

- i) 水素原子または
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{bN2} は、

- i) 水素原子または
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{bN3} および R^{bN4} は、同一または異なって、

- i) 水素原子、
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- v) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- vi) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- vii) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- viii) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、
- xi) $-NR^{bN6}R^{bN7}$ [ここにおいて、 R^{bN6} および R^{bN7} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を表す]または
- xii) R^{bN3} および R^{bN4} が一緒になって結合する炭素原子と共に形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

R^{bN5} は、

- i) 水素原子、

- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- v) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- vi) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- vii) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- viii) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基または
- xi) R^{bN3} および R^{bN5} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

B)

X_b 、 n 、 R^{bN3} 、 R^{bN4} および R^{bN5} は、前記定義の基を表し、 R^{bN1} および R^{bN2} は、一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

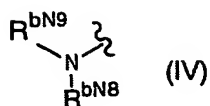
C)

X_b 、 n 、 R^{bN2} 、 R^{bN4} および R^{bN5} は、前記定義の基を表し、 R^{bN1} および R^{bN3} は、一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) あるいは

D)

X_b 、 n 、 R^{bN1} 、 R^{bN4} および R^{bN5} は、前記定義の基を表し、 R^{bN2} および R^{bN3} は、一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) を表すか、または

i) 式 (IV)



[式中、 R^{bN8} および R^{bN9} は、同一または異なって、

- i) 水素原子、
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- iii) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- iv) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- v) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基または
- vi) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す]]]]

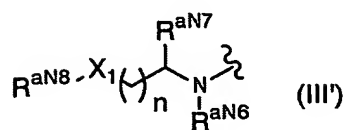
で表される請求項 2 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

6. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a1}C(=Y^{a1})-O-$ [ここにおいて、 Y^{a1} は、酸素原子または硫黄原子、 R^{a1} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{2-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-10} アリール基、
- 4) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員ヘテロアリール基、
- 5) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基または
- 6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す]

で表される請求項 2 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

7. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a2}C(=Y^{a2})-O-$ [ここにおいて、 Y^{a2} は、酸素原子または硫黄原子、 R^{a2} は、式 (III')



[式中、

A) n は、0 ないし 4 の整数、

X_1 は、

- 1) $-\text{CHR}^{\text{aN9}}-$ 、
- 2) $-\text{NR}^{\text{aN10}}-$ 、
- 3) $-\text{O}-$ 、
- 4) $-\text{S}-$ 、
- 5) $-\text{SO}-$ または
- 6) $-\text{SO}_2-$ 、

R^{aN6} および R^{aN7} は、同一または異なって、

- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{aN8} および R^{aN9} は、同一または異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素

環式基、

- 1 1) $-NR^{aN11}R^{aN12}$ [ここにおいて、 R^{aN11} および R^{aN12} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を表す] または
- 1 2) R^{aN8} および R^{aN9} が一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基（該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）、

R^{aN10} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- 1 0) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、
- 1 1) 結合する窒素原子ならびに R^{aN6} 、 R^{aN7} および R^{aN8} からなる群から選択される一種の置換基が一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基（該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していてもよい）または
- 1 2) 結合する窒素原子ならびに R^{aN6} 、 R^{aN7} および R^{aN8} からなる群から選択される 2 種の置換基が一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基（該 5 ないし 14 員環非

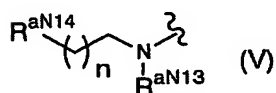
芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) で表される
か、あるいは

B) n 、 X_1 、 R^{aN7} 、 R^{aN9} および R^{aN10} は、前記定義の基を表し、 R^{aN6} および R^{aN8} が一緒になって形成する 5 ないし 14 員環芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) を表す]]

で表される請求項2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

8. X_1 が $-NR^{aN10}-$ [ここにおいて、 NR^{aN10} は、前記の定義に同じ]で表される請求項6に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

9. R^{7a} および/または R^{21a} は、 $R^{a3}C (=Y^{a3}) - O -$ [ここにおいて、 Y^{a3} は、酸素原子または硫黄原子、 R^{a3} は、式 (V)



〔式中、 n は0ないし4の整数、

 R^{aN13} は、

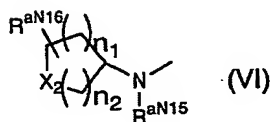
- 1) 水素原子または
2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基

 R^{aN14} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いアミノ基、
- 3) 置換基を有していても良いピリジル基、
- 4) 置換基を有していても良いピロリジン-1-イル基、
- 5) 置換基を有していても良いピペリジン-1-イル基、
- 6) 置換基を有していても良いモルホリン-4-イル基または
- 7) 置換基を有していても良いピペラジン-1-イル基を表す]]

で表される請求項2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

10. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a4}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{a4} は、式 (VI)



[式中、 n_1 および n_2 は、同一または異なって、0 ないし 4 の整数、

X_2 は、

- 1) $-CHR^{aN17}-$ 、
- 2) $-NR^{aN18}-$ 、
- 3) $-O-$ 、
- 4) $-S-$ 、
- 5) $-SO-$ または
- 6) $-SO_2-$ 、

R^{aN15} は、

- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{aN16} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または
- 4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

R^{aN17} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

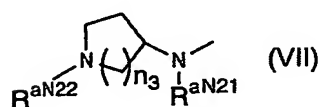
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアルキル基、
- 10) $-NR^{aN19}R^{aN20}$ (ここにおいて、 R^{aN19} および R^{aN20} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を表す) または
- 11) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基、

R^{aN18} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアルキル基または
- 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]]

で表される請求項2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

11. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a5}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{a5} は、式 (VII)



[式中、 n_3 は、1または2、

R^{aN21} は、

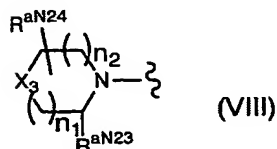
- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{aN22} は、

- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表す]]

で表される請求項2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

12. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a6}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{a6} は、式 (VIII)



[式中、 n_1 および n_2 は、同一または異なって、0 ないし 4 の整数、

X_3 は、

- 1) $-CHR^{aN25}-$ 、
- 2) $-NR^{aN26}-$ 、
- 3) $-O-$ 、
- 4) $-S-$ 、
- 5) $-SO-$ または
- 6) $-SO_2-$ 、

R^{aN23} は、

- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{aN24} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または

4) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、

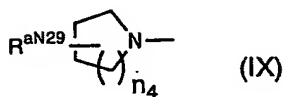
R^{aN25}は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルコキシ基、
- 5) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- 6) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 7) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
- 8) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- 11) $-NR^{aN27}R^{aN28}$ [ここにおいて、R^{aN27} およびR^{aN28}は、同一または異なって、水素原子または置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す]または
- 12) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基、

R^{aN26}は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基または
- 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]]で表される請求項2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

13. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a7}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{a7} は、式 (IX)

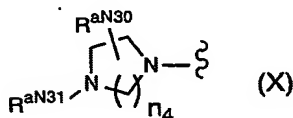


[式中、 n_4 は、1 ないし 3 の整数、

R^{aN29} は、

- 1) 置換基を有していても良いアミノ基、
- 2) 置換基を有していても良いピロリジン-1-イル基、
- 3) 置換基を有していても良いピペリジン-1-イル基または
- 4) 置換基を有していても良いモルホリン-4-イル基を表す]]で表される請求項 2 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

14. R^{7a} および/または R^{21a} が、 $R^{a8}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{a8} は、式 (X)



[式中、 n_4 は、1 ないし 3 の整数、

R^{aN30} は、

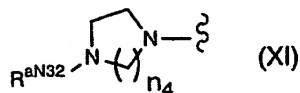
- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または
- 4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

R^{aN31} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い 3 ないし 8 員環非芳香族複素環式基、
- 5) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

8) 置換基を有していても良い5員環ないし14員環ヘテロアルキル基または
 9) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基を表す]]で表される
 請求項2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水
 和物。

15. R^{7a} および/またはR^{21a}が、R^{a9}CO-O-[ここにおいて、R^{a9}は、式(XI)

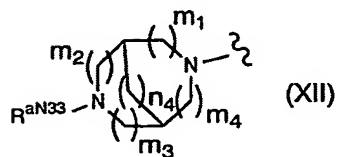


[式中、n₄は、1ないし3の整数、

R^{aN32}は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
- 4) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- 5) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
- 6) 置換基を有していても良いピリジル基または
- 7) 置換基を有していても良いテトラヒドロピラニル基を表す]]で表される請求
 項2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

16. R^{7a} および/またはR^{21a}が、R^{a10}CO-O-[ここにおいて、R^{a10}は、式(XII)



[式中、m₁、m₂、m₃およびm₄は、同一または異なって、0または1、

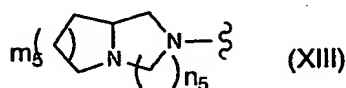
n₄は、1ないし3の整数、

R^{aN33}は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、

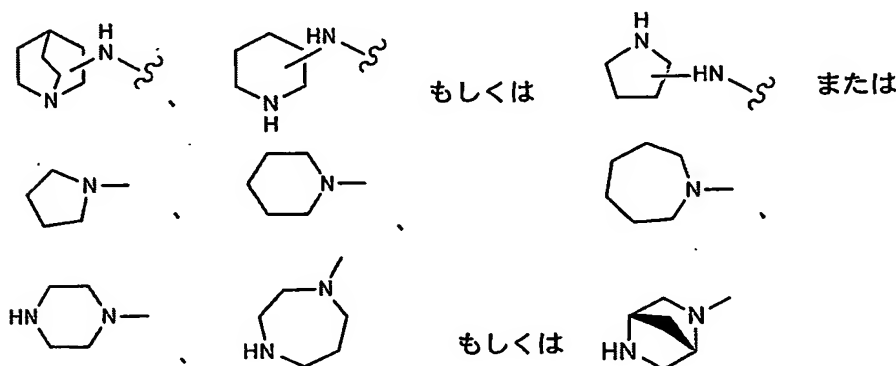
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀ アラルキル基、
 7) 置換基を有していても良いC₃₋₈ シクロアルキル基、
 8) 置換基を有していても良いC₄₋₉ シクロアルキルアルキル基、
 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]]で表される請求項2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

17. R^{7a} および/またはR^{21a} が、R^{a11}CO-O-[ここにおいて、R^{a11}は、式(XIII)



[式中、m₅は1ないし3の整数、n₅は2または3を表す]]で表される請求項2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

18. R^{7a} および/またはR^{21a} が、R^{a12}CO-O-[ここにおいて、R^{a12}は、環上に置換基を有していてもよい、



で表される基である]]で表される請求項2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

19. (8E, 12E, 14E) - 21-ベンゾイロキシ-3, 6-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E) - 3, 6-ジヒドロキシ

－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－21－N, N－ジメチルカルバモイロキシ－7－((4－メチルピペラジン－1－イル)カルボニル)オキシ－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリドおよび(8E, 12E, 14E)－3, 6－ジヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－7－((4－メチルピペラジン－1－イル)カルボニル)オキシ－21－フェニルカルバモイロキシ－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリドである請求項1記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

20. 請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬。

21. 請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

22. 遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項20に記載の医薬。

23. VEGF産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項20に記載の医薬。

24. 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項20に記載の医薬。

25. 血管新生阻害剤としての請求項20記載の医薬。

26. 抗腫瘍剤としての請求項20記載の医薬。

27. 血管腫治療剤としての請求項20記載の医薬。

28. 癌転移抑制剤としての請求項20記載の医薬。

29. 網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤としての請求項20記載の医薬。

30. 炎症性疾患治療剤としての請求項20記載の医薬。

31. 変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患のための治療剤としての請求項20記載の医薬。

32. アテローム性動脈硬化症治療剤としての請求項20記載の医薬。

33. 固形腫瘍治療剤としての請求項20記載の医薬。

34. 固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍細胞、乳癌、前立腺癌、卵巢癌細胞、大腸癌またはメラノーマである請求項33に記載の医薬。

35. 白血病治療剤としての請求項20に記載の医薬。

36. 遺伝子発現制御に基づく抗腫瘍剤としての請求項20記載の医薬。

37. VEGF産生抑制作用に基づく抗腫瘍剤としての請求項20記載の医薬。

38. 血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としての請求項20記載の医薬。

39. 請求項20に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して遺伝子発現制御が有効な疾患を予防・治療する方法。

40. 請求項20に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与してVEGF産生抑制作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

41. 請求項20に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

42. 請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理的に許容される塩またはそれらの水和物の、遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

43. 請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理的に許容される塩またはそれらの水和物の、VEGF産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

44. 請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理的に許容される塩またはそれらの水和物の、血管新生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

45. 請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理的に許容される塩またはそれらの水和物の、固形腫瘍に対する予防・治療剤の製造のための使用。

SEQUENCE LISTING

<110> MERCIAN CORPORATION
<110> Eisai Co., Ltd.
<120> Novel bioactive compound
<130> 03043PCT
<160> 2
<210> 1
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<400> 1
atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg

30

<210> 2
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<400> 2
ctggccttgg tgaggtttgt accgcataa

29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09752

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D407/06, A61K31/365, 31/496, A61P9/00, 9/10, 17/06,
19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 35/02, 35/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D407/06, A61K31/365, 31/496, A61P9/00, 9/10, 17/06,
19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 35/02, 35/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02/60890 A1 (Mercian Corp.), 08 August, 2002 (08.08.02), Claim 1; page 64, lines 14 to 25 (Family: none)	1-38, 42-45
A	JP 4-352783 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 December, 1992 (07.12.92), Claim 1 (Family: none)	1-38, 42-45
A	SEKI-ASANO, Mitsuko et al., ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF A NEW 12-MEMBERED MACROLIDE FD-895, J.ANTIBIOT., 1994, Vol.47, No.12, pages 1395 to 1401, Full text	1-38, 42-45

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 September, 2003 (17.09.03)

Date of mailing of the international search report
07 October, 2003 (07.10.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09752

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 39-41

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 39-41 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and diagnostic methods and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D407/06, A61K31/365, 31/496, A61P9/00, 9/10,
17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 35/02, 35/04, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D407/06, A61K31/365, 31/496, A61P9/00, 9/10,
17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 35/02, 35/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 02/60890 A1 (メルシャン株式会社) 2002.08.08, 請求項1, 第64頁第14~25行 (ファミリーなし)	1-38, 42-45
A	JP 4-352783 A (大正製薬株式会社) 1992.12.07, 請求項1 (ファミリーなし)	1-38, 42-45
A	SEKI-ASANO, Mitsuko et al., ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF A NEW 12-MEMBERED MACROLIDE FD-895, J. ANTIBIOT., 1994, Vol. 47, No. 12, pp. 1395-1401, 全文	1-38, 42-45

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.09.03

国際調査報告の発送日

07.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司



4C

3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 39-41 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲39-41は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。